

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号
特表2004-535916
(P2004-535916A)

(43) 公表日 平成16年12月2日(2004.12.2)

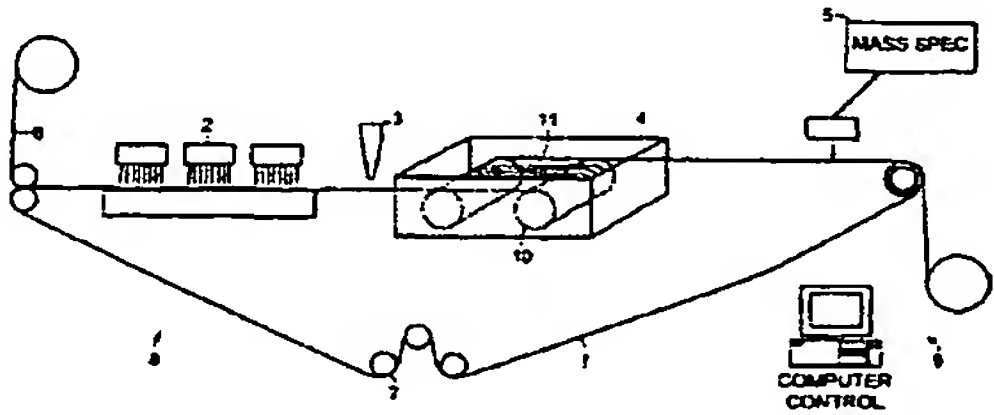
(51) Int. Cl. ⁷	F 1	テーマコード (参考)
BO1L 3/00	BO1L 3/00	2G043
GO1N 1/00	GO1N 1/00 1O1H	2G052
GO1N 1/36	GO1N 21/33	2G054
GO1N 21/33	GO1N 21/64 Z	2G058
GO1N 21/64	GO1N 21/65	2G059
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 94 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2002-585098 (P2002-585098)	(71) 出願人 503393412
(86) (22) 出願日 平成14年4月17日 (2002. 4. 17)	バイオトロブ・インク
(85) 翻訳文提出日 平成15年10月27日 (2003.10.27)	アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/011961	2139、ケンブリッジ、メモリアル・ド
(87) 国際公開番号 W02002/087764	ライブ 620
(87) 国際公開日 平成14年11月7日 (2002. 11. 7)	(74) 代理人 100071010
(31) 優先権主張番号 09/842, 361	弁理士 山崎 行造
(32) 優先日 平成13年4月25日 (2001. 4. 25)	(74) 代理人 100104086
(33) 優先権主張国 米国 (US)	弁理士 岩橋 超夫
	(74) 代理人 100121762
	弁理士 杉山 直人
	(74) 代理人 100126767
	弁理士 白銀 博
	(74) 代理人 100122839
	弁理士 星 貴子
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高速液滴処理システム及び方法

(57) 【要約】

複数の液滴を高速に処理する法である。液滴は移動している面（1）に分配され、遅延線（11）により各液滴が表面張力により少なくともその一部が付着して前記面に懸垂している、少なくとも指定された最小期間の時間遅れを受ける。薄膜（6）は移動している面（1）に巻き付けられ、各液滴はこの薄膜（6）の上に分配される。混合、希釈、濃縮、ろ過、及び分析からなる操作グループの内の少なくとも1つの操作を各液滴に対して実行する。次に、この薄膜（6）は、特定の実施形態において、移動している表面（1）から巻き戻され、処理され、廃棄される。



BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

複数の液滴を高速に処理する方法であって、

- a) 実質的に穴のない面に複数の液滴を分配することと、
 - b) 各液滴が表面張力により少なくともその一部が付着して前記面に懸垂している、少なくとも指定された最小期間の時間遅れを持つ遅延線を経由して前記面を移動することと、
- を含む複数の液滴を高速に処理する方法。

【請求項 2】

液滴を分配するステップには、各液滴を 1 マイクロリッター以下の指定された容量に制限することを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

液滴を前記面に分配することには、前記面が移動しているときに各液滴を分配することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

遅延線を経由して前記面を移動することには、プーリーシステムを介して前記面を移動することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

遅延線を経由して前記面を移動することには、ドラムの周りで前記面を移動することを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

遅延線を経由して前記面を移動することには、前記面の下方に各液滴を懸垂することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

遅延線を経由して前記面を移動することには、各液滴を制御された雰囲気曝すことを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

さらに、各液滴の特性を分析することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

複数の液滴を高速に処理する方法であって、

- a) 移動している面に複数の液滴を分配することと、
 - b) 各液滴の位置を追跡することと、
- を含む複数の液滴を高速に処理する方法。

30

【請求項 10】

前記移動している面は連続的に移動する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記移動している面は非連続的な起動／停止動作を伴って移動する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記移動している面に前記液滴を分配することには、

- a) 1 以上のマイクロタイタープレートをマイクロタイタープレート操作装置に提供することと、
 - b) 各マイクロタイタープレートの位置を特定するデータをマイクロタイタープレート操作装置に提供することと、
 - c) マイクロタイタープレート操作装置に、特定のマイクロタイタープレートの取り出しを命じることと、
 - d) 特定のプレートを分配することと、
- を含む、請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 13】

各液滴の位置を追跡することには、各液滴を前記移動している面の基準位置と関係付けるような位置検出器を用いて、前記移動している面の各液滴の位置を計測し記録すること

50

含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記位置検出器はロータリーエンコーダーである、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記計測し記録するステップは、各液滴が前記移動している面に分配されるときと実質的に同時に行われる、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

各液滴の位置の記録には、各液滴の位置をランダムアクセスメモリーに保存することを含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

各液滴の位置を追跡することには、

a) 位置検出器と相対位置が既知の位置にある液滴検出器を用いて各液滴を検出することと

b) 前記基準位置及び各液滴を検出したときの前記位置検出器から得られた位置情報に基づく各液滴位置に対応する前記既知の位置を点検することと、

を含む請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記液滴検出器が、分析計とのインターフェースに置かれている、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記液滴検出器が、基質ステーションに置かれている、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記液滴検出器が、反応物質ステーションに置かれている、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 1】

さらに、

a) 前記既知の位置が、前記基準位置及び検出時の前記位置検出器から得られた位置情報に基づく各液滴位置に対応していない場合は、失敗を記録すること、

を含む、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 2 2】

各液滴の追跡には、各液滴を検出するための液滴検出器を用いることを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

さらに、

a) 既知の分析特性を持った特定の液滴を移動している面に分配することと、

b) 前記特定の液滴の位置と同一性を確認することであって、この確認には、

i) 分析された特性を得るために前記基準位置と相対的に既知の位置にある特定の液滴を分析することと、

ii) 特定の液滴の分析された特性と、前記特定の液滴における既知の分析特性とを比較することと、

iii) 前記既知の位置を前記位置検出器が得られる前記特定の液滴の位置と比較することと、

を含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 4】

さらに各液滴を制御された雰囲気の下に置くことを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 2 5】

各液滴を制御された雰囲気の下に置くことには、各液滴が表面張力により少なくともその一部が付着している少なくとも一定の期間、各液滴を前記移動している面に懸垂することを含む、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

さらに、雰囲気が制御された遅延線を通して、移動している面を介して、各液滴を移送す

10

20

30

40

50

ることを含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

さらに、混合、希釈、濃縮、ろ過、及び分析からなる操作グループの内の少なくとも 1 つの操作を各液滴に対して実行することを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 28】

分析には、光学分析及び質量分析からなる操作グループから少なくとも 1 つの操作を各液滴に対して実行することを含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

光学分析には、蛍光分光分析法、ラマン分光法、及び UV 吸収率計測の少なくとも 1 つを含む、請求項 28 に記載の方法。

10

【請求項 30】

各液滴の内容容の分析には、

- a) 分配ユニットへ各液滴を噴霧することと、
 - b) 分配ユニットを介して各液滴を分析に供することと、
- を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

各液滴を分析に供することには、

- a) 各液滴を質量分析計に供することと、
 - b) 質量分析法により各液滴の特性を決定することと、
- を含む、請求項 30 に記載の方法。

20

【請求項 32】

各液滴の特性を分析することには、

- a) 各液滴を、噴霧された霧を形成させるために加熱することと、
 - b) 質量分析法により各液滴の特性を決定することと、
- を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 33】

各液滴の特性を分析することには、

- a) 各液滴に、噴霧された霧を形成させるために、空気圧を加えることと、
 - b) 質量分析法により各液滴の特性を決定することと、
- を含む、請求項 27 に記載の方法。

30

【請求項 34】

各液滴の特性を分析することには、

- a) 各液滴に、噴霧された霧を形成させるために、爆発的な力を加えることと、
 - b) 質量分析法により各液滴の特性を決定することと、
- を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 35】

各液滴の特性を分析することには、

- a) 各液滴を、噴霧するために振動させることと、
 - b) 質量分析法により各液滴の特性を決定することと、
- を含む、請求項 27 に記載の方法。

40

【請求項 36】

液滴を振動させることには、各液滴の近傍の前記面にパルス化されたレーザー光線を集光させることを含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

液滴を振動させることには、各液滴が置かれた前記面の裏側にパルス化されたレーザー光線を集光させることを含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

液滴を振動させることには、音波を用いることを含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 39】

液滴を振動させることには、機械的に振動させることを含む、請求項 35 に記載の方法。

50

【請求項 4 0】

さらに、噴霧された霧の形成を助けるために、各液滴が置かれた前記面に電圧を加えることを含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 1】

さらに、各液滴を前記移動している面に置く前に、前記移動している面に薄膜を巻きつけることを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 2】

さらに、少なくとも 1 つの操作を各液滴に実施した後、前記移動している面の薄膜を巻き戻すことを含む、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

さらに、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、多孔性、化学的相互作用、化学的添加物、標本情報のコード化、及び追跡性からなる表面特性のグループの内から少なくとも 1 つの薄膜の表面特性にカスタマイズすることを含む、請求項 4 1 に記載の方法。

10

【請求項 4 4】

液滴を分配するステップには、各液滴を 1 マイクロリッター以下の指定された体積に制限することを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 4 5】

複数の液滴を高速に処理する方法であって、

- a) 各液滴を分配器に懸垂させることと、
 - b) 各液滴が表面張力によりプローブ上に置かれるように、各液滴を、プローブを有する移動している面と瞬間的に接触させることと、
 - c) 各液滴を噴霧させるようにプローブを振動させるために、交流電流を前記プローブに加えることと、
 - d) 各液滴の特性を分析することと、
- を含む複数の液滴を高速に処理する方法。

20

【請求項 4 6】

複数の液滴を高速に処理する方法であって、

- a) 各液滴を、出口通路のある、移動しているコンベアに組み込まれた、囲まれた空間に懸垂させることと、
 - b) 噴霧された霧を形成して前記出口通路から液滴を噴出させるように、前記囲まれた空間にある各液滴を加熱することと、
 - c) 質量分析法により噴霧された霧の特性を分析することと、
- を含む複数の液滴を高速に処理する方法。

30

【請求項 4 7】

複数の液滴を高速に処理する方法であって、

- a) 移動している面に薄膜を巻きつけることと、
 - b) 各液滴を前記薄膜に懸垂させることと、
 - c) 混合、希釈、濃縮、加熱、冷却、湿潤、ろ過、及び分析からなる操作グループの内の少なくとも 1 つの操作を各液滴に対して実行することと、
- を含む複数の液滴を高速に処理する方法。

40

【請求項 4 8】

前記巻きつけるステップには、コンベアベルト上に薄膜を積層させることを含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

さらに、移動している面から薄膜を巻き戻すことを含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

さらに、

- a) 薄膜を清掃することと、
- b) 移動している面に薄膜を巻きつけ、懸垂させ、少なくとも 1 つの操作を各液滴に実施

50

し、そして移動している面から薄膜を巻き戻すステップを繰り返すことと、を含む請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

さらに、前記薄膜を処分することを含む、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 2】

さらに、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、多孔性、化学的相互作用、化学的添加物、標本情報のコード化、及び追跡性からなる面特性のグループの内から少なくとも 1 つの薄膜の表面特性にカスタマイズすることを含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記薄膜は磁性を持ち、前記液滴は磁性粒子を含む、請求項 4 7 に記載の方法。

10

【請求項 5 4】

前記薄膜は磁性を持ち、各液滴は制御された雰囲気下に置かれることを含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 5】

少なくとも 1 つの液滴が制御された雰囲気下に置かれることには、前記液滴が表面張力により少なくともその一部が付着して前記薄膜に付着している、少なくとも指定された最小期間、薄膜に前記液滴を懸垂することを含む、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

さらに、少なくとも 1 つの操作を各液滴に実施する前に、雰囲気が制御された遅延線を通じて、移動している面を介して、前記薄膜上の前記液滴を移送することを含む、請求項 5 4 に記載の方法。

20

【請求項 5 7】

前記移動している面は連続的に移動する、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記移動している面は非連続的な起動／停止動作を伴って移動する、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

分析には、光学分析及び質量分析からなる操作グループから少なくとも 1 つの操作を実行することを含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

30

分析ステップには、蛍光分光分析法、ラマン分光法、及び UV 吸収率計測の少なくとも 1 つを適用することを含む、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

分析には、前記液滴が表面張力により少なくともその一部が付着して前記薄膜に付着している少なくとも一定の期間、薄膜に前記液滴を懸垂することを含む、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 2】

さらに、移動している面上の各液滴を追跡することを含む、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 6 3】

各液滴を追跡することには、位置検出器と液滴検出器からなる検出器のグループの内少なくとも 1 つの検出器を用いることを含む、請求項 6 2 に記載の方法。

40

【請求項 6 4】

複数の液滴を高速に処理するシステムであって、

- a) 実質的に穴のない移動可能な面と、
 - b) 各液滴を前記移動可能な面に分配する分配装置と、
 - c) 各液滴を噴霧させるようにプローブを振動させるために、交流電流を前記プローブに加えることと、
 - d) 各液滴が表面張力により少なくともその一部が付着して前記面に懸垂している、少なくとも指定された最小期間の時間遅れを伴って前記面を移動するための遅延線と、
- を具備する複数の液滴を高速に処理するシステム。

50

【請求項 6 5】

各液滴は 1 マイクロリッター以下の容量である、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 6 6】

前記移動可能な面は連続的に移動する、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 6 7】

前記移動可能な面は非連続的な起動／停止動作を伴って移動する、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 6 8】

前記遅延線は、閉ざされた領域で前記面が前後に動くプーリー装置を有する、請求項 6 4 に記載のシステム。

10

【請求項 6 9】

前記遅延線は、閉ざされた領域で前記面がその周りを移動する、回転するドラムを具備する、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 7 0】

前記遅延線は、面に懸垂された前記液滴を制御された雰囲気中に置くための雰囲気保護容器を具備する、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 7 1】

前記面は、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、多孔性、化学的相互作用、化学的添加物、標本情報のコード化、及び追跡性からなる面特性のグループの内から少なくとも 1 つのカスタマイズされた面特性を具備する、請求項 6 4 に記載のシステム。

20

【請求項 7 2】

さらに、各液滴の特性を分析する分析計を具備する、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 7 3】

前記分析計は質量分析計である、請求項 7 2 に記載のシステム。

【請求項 7 4】

前記移動している面は、コンベアベルトである、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 7 5】

さらに、前記移動する面に、前記液滴が薄膜上に分配されるように巻き付けられた薄膜を具備する、請求項 6 4 に記載のシステム。

【請求項 7 6】

30

複数の液滴を高速に処理するシステムであって、

- a) 移動する面と、
 - b) 前記移動している面の上に各液滴を分配する分配器と、
 - c) 各液滴を追跡する追跡装置と、
- を具備する複数の液滴を高速に処理するシステム。

【請求項 7 7】

前記移動する面は連続的に移動する、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 7 8】

前記移動する面は非連続的な起動／停止動作を伴って移動する、請求項 7 6 に記載のシステム。

40

【請求項 7 9】

さらに、少なくとも 1 つのマイクロタイタープレートを特定するデータを受領し、受領した命令に基づいて特定のマイクロタイタープレートを取り出し、分配のために当該特定のプレートを提供するための、マイクロタイタープレート操作装置を具備する、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 8 0】

さらに、前記追跡装置は、前記移動する面の各液滴の位置に関連する情報を計測し記録する記録計を具備する、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 8 1】

前記記録計は、ランダムアクセスメモリーを具備する、請求項 8 0 に記載のシステム。

50

【請求項 8 2】

前記追跡装置は、各液滴を前記移動する面の基準位置と関係付ける位置検出器を具備する、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 8 3】

前記位置検出器はロータリーエンコーダーである、請求項 8 2 に記載のシステム。

【請求項 8 4】

前記追跡装置は、少なくとも 1 つの液滴検出器を具備する、請求項 8 2 に記載のシステム。

【請求項 8 5】

少なくとも 1 つの前記液滴検出器は、少なくとも 1 つの前記液滴検出器が各液滴を検出したとき、各液滴の基準位置と各液滴を検出したときの位置検出器から得られた情報と比較することができる既知の位置に置かれる、請求項 8 4 に記載のシステム。 10

【請求項 8 6】

少なくとも 1 つの前記液滴検出器が、分析計とのインターフェースに置かれている、請求項 8 5 に記載のシステム。

【請求項 8 7】

少なくとも 1 つの前記液滴検出器が、基質ステーションに置かれている、請求項 8 5 に記載のシステム。

【請求項 8 8】

少なくとも 1 つの前記液滴検出器が、反応物質ステーションに置かれている、請求項 8 5 に記載のシステム。 20

【請求項 8 9】

前記追跡装置が、少なくとも 1 つの液滴検出器を具備する、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 9 0】

さらに、面に懸垂された前記液滴を制御された雰囲気中に置くための雰囲気保護容器を具備する、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 9 1】

前記雰囲気保護容器は、遅延線を具備する、請求項 9 0 に記載のシステム。

【請求項 9 2】

前記遅延線は、閉ざされた領域で前記面が前後に動くプーリー装置を有する、請求項 9 1 に記載のシステム。 30

【請求項 9 3】

前記遅延線は、閉ざされた領域で前記面がその周りを移動する、回転するドラムを具備する、請求項 9 1 に記載のシステム。

【請求項 9 4】

さらに、各液滴の特性を分析する分析計を具備する、請求項 8 6 に記載のシステム。

【請求項 9 5】

さらに、各液滴を前記分配装置に注入し、各液滴は前記分配装置を介して前記分析計に提供される、注入器を具備する、請求項 9 4 に記載のシステム。 40

【請求項 9 6】

前記分析計は、質量分析計である、請求項 9 4 に記載のシステム。

【請求項 9 7】

さらに、イオン化された霧を形成させるために各液滴を急速に加熱する手段を具備する、請求項 9 6 に記載のシステム。

【請求項 9 8】

さらに、イオン化された霧を形成させるために各液滴を急速に加熱するレーザーを具備する、請求項 9 6 に記載のシステム。

【請求項 9 9】

さらに、噴霧された霧を形成させるために各液滴に空気圧を加える手段を具備する、請求 50

項 9 6 に記載のシステム。

【請求項 1 0 0】

さらに、噴霧された霧を形成させるために各液滴に空気圧を加えるピストンを具備する、請求項 9 6 に記載のシステム。

【請求項 1 0 1】

さらに、噴霧された霧を形成させるために各液滴に爆発力を加える手段を具備する、請求項 9 6 に記載のシステム。

【請求項 1 0 2】

さらに、噴霧された霧を形成させるために各液滴を振動させる手段を具備する、請求項 9 6 に記載のシステム。

10

【請求項 1 0 3】

さらに、液滴を振動させて噴霧させるために当該液滴の近傍の前記表面にレーザーパルスを集光させる手段を具備する、請求項 9 6 に記載のシステム。

【請求項 1 0 4】

さらに、噴霧させるために液滴を振動させるプローブであって、交流電流に応答して高速に前後に動くプローブを具備する、請求項 9 6 に記載のシステム。

【請求項 1 0 5】

前記分析計は、光分析手段を具備する、請求項 9 4 に記載のシステム。

【請求項 1 0 6】

前記移動する面はコンベアベルトである、請求項 7 6 に記載のシステム。

20

【請求項 1 0 7】

前記移動する面はファイバーである、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 1 0 8】

前記移動する面はタイミングベルトである、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 1 0 9】

前記移動する面は穴があいていない、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 1 1 0】

さらに、前記移動する面に、前記液滴が薄膜上に分配されるように巻き付けられた薄膜を具備する、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 1 1 1】

30

さらに、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、多孔性、化学的相互作用、化学的添加物、標本情報のコード化、及び追跡性からなる表面特性のグループの内から少なくとも 1 つの薄膜の表面特性にカスタマイズされた前記薄膜を具備する、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 1 1 2】

各液滴が 1 マイクロリッター未満の体積である、請求項 7 6 に記載のシステム。

【請求項 1 1 3】

複数の液滴を高速に処理するシステムであって、

- a) 移動する面と、
 - b) 前記移動する面に巻き付けられた薄膜と、
 - c) 前記薄膜に各液滴を分配する、分配装置と、
 - c) 混合、希釈、濃縮、ろ過、及び分析からなる操作グループの内の少なくとも 1 つの操作を各液滴に対して実行する手段
- を具備する複数の液滴を高速に処理するシステム。

40

【請求項 1 1 4】

さらに、前記薄膜を前記移動する面に巻き付ける第 1 のスプールを含む、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 1 5】

さらに、前記薄膜を前記移動する面から巻き戻す第 2 のスプールを含む、請求項 1 1 4 に記載のシステム。

50

【請求項 1 1 6】

実行手段には、面に懸垂された前記液滴を制御された雰囲気中に置くための雰囲気保護容器が含まれる、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 1 7】

前記雰囲気保護容器は、遅延線を具備する、請求項 1 1 6 に記載のシステム。

【請求項 1 1 8】

前記制御された遅延線は、前記雰囲気保護容器内で前記薄膜が前後に動く密閉されたプーリー装置を有する、請求項 1 1 7 に記載のシステム。

【請求項 1 1 9】

前記遅延線は、前記雰囲気保護容器内で前記薄膜がその周りを移動する、回転するドラムを具備する、請求項 1 1 7 に記載のシステム。 10

【請求項 1 2 0】

前記薄膜は、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、多孔性、化学的相互作用、化学的添加物、標本情報のコード化、及び追跡性からなる表面特性のグループの内から少なくとも 1 つのカスタマイズされた表面特性を具備する、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 2 1】

前記薄膜が、磁性を帯びている、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 2 2】

前記移動する面は、コンベアベルトである、請求項 1 1 3 に記載のシステム。 20

【請求項 1 2 3】

前記移動する面は、タイミングベルトである、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 2 4】

さらに、各液滴を検出するための液滴検出器を具備する、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 2 5】

前記移動する面は、連続的に移動する、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 2 6】

前記移動する面は非連続的な起動／停止動作を伴って移動する、請求項 1 1 3 に記載のシステム。 30

【請求項 1 2 7】

前記薄膜は、穴のないものである、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 2 8】

実施手段には、質量分析計が含まれる、請求項 1 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 2 9】

複数の液滴を高速に処理する方法であって、
a) 、実質的に穴の無い面に前記複数の液滴を分配することと、
b) 重力に抗して働く力の大部分が剥奪されない、少なくとも一定の期間各液滴が表面に懸垂する遅延線を介して面を移動することと、
を具備する複数の液滴を高速に処理する方法。 40

【請求項 1 3 0】

複数の液滴を高速に処理するシステムであって、
a) 実質的に孔のない移動可能な面と、
b) 前記面の上に各液滴を分配する分配器と、
c) 重力に抗して働く力の大部分が剥奪されない、少なくとも一定の期間各液滴が表面に懸垂する遅延線と、
を具備する複数の液滴を高速に処理するシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】 50

本発明は、大量の液滴についての調剤、輸送、探知及び分析のため、並びに、これらの液滴に対する微量化学的な操作のためのシステム及び方法に関する。ここで、この分析には、質量分析法、及び、蛍光分光分析法、ラマン分光法、UV吸収率のような光学分析が含まれる。また、微量化学的な操作には、混合、希釈、濃縮、過熱、冷却、及びろ過が含まれる。

【背景技術】

【0002】

マイクロリッター以下の試薬又は検体を反応させ分析する微小規模の化学分野が、製薬その他の工業（例えば、新しい導電性ポリマー、リン光体、超伝導体等の合成や分析）における新しい材料の開発においてますます重要な分野となっている。このような反応と分析のためには、様々な状況下で反応させ分析するための膨大なライブラリーを受け入れなければならない。

【0003】

膨大な種類の（潜在的には1日に数十万から数百万のオーダーの）化合物を化学分析する現在の技術に関連する重要な問題には、各液滴が高速で処理するシステム中を動いている時に、この各液滴を追跡し特定することの問題が含まれている。さらに、液滴がその上に置かれる面は、一般的に液滴の高速処理に不向きであり液滴の高速処理に適してはいない。これらの面の特性には、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、多孔性、化学的相互作用、化学的添加物、標本情報のコード化、及び追跡性が含まれる。加えて、液滴の処理には、長時間にわたって制御された雰囲気で液滴を移送することが必要となるであろう。

【発明の開示】

【0004】

〈発明の概要〉

本発明の1実施の形態によれば、複数の液滴を高速に処理する方法とシステムが提供される。この方法は、実質的に穴のあいていない面に複数の液滴を置くことも含まれる。この面は、液滴が表面張力により少なくともその一部が付着している時間帯の期間、液滴が面にぶら下がっているような時間遅れを持つ遅延線を経由して動く。

【0005】

さらに関係する実施形態によれば、各液滴の処理ステップには、各液滴を1マイクロメートルより小さい一定の体積に制限することが含まれる。各液滴はその面が動いている間にその面の上に載せられる。この面の動きは遅延線により遅れる。動きの遅れには、プーリーシステムによる動きやドラム周りの面の動きを含ませることができる。動きの遅れには、その面の下に各液滴をぶら下げ、各液滴を制御された雰囲気に晒し、各液滴の特性を分析することを含ませることができる。

【0006】

本発明の他の実施形態によれば、複数の液滴を高速に処理する方法とシステムには、各液滴を移動面に載せ各液滴の位置を追跡することが含まれる。移動面は、連続的に動いてもよく、或いは、不連続的に起動／停止動作を行ってもよい。1以上のマイクロ液滴プレートマイクロ液滴プレート操作システムに提供することができる。マイクロ液滴プレート操作システムでの各マイクロ液滴プレートの位置を特定するためのデータが提供される。次いで、マイクロ液滴プレート操作システムは、液滴処理のためマイクロ液滴プレート操作システムにより提供された特定のプレートである、特定のマイクロ液滴プレートを回収するよう命令を受ける。各液滴の位置は、各液滴が移動面上の標準位置に関連付けられているような、移動面上で位置センサーを用いて計測され記録される。位置センサーとしてロータリーエンコーダーを用いることができる。移動面上の各液滴は実質的には各液滴が移動面上に載せられた時と同時に計測され記録されることが可能である。各液滴の位置はランダムアクセスメモリーに記録してもよい。各液滴は位置センサーに対する相対的位置が既知の液滴センサーを用いて検出してもよい。次いで、この既知の相対位置は、標準位置に基づく各液滴の位置及び各液滴が検出されたときに位置センサーから得られた位置情

報に基づく各液滴の位置と照合される。液滴センサーは、分析計、基質ステーション、又は反応物質ステーションとのインターフェースに置いてよい。既知の相対位置が、標準位置に基づく各液滴の位置、及び、各液滴が検出されたときに位置センサーから得られた位置情報に基づく各液滴の位置に対応していない場合は、失敗として記録される。特定の液滴が既知の分析特性をもつ移動面上に滴下させられるようにしてもよい。特定の液滴の位置と同一性は、分析された特性を得るために、標準位置との相対位置が既知の液滴を分析することで検証することができる。つまり、分析されたその液滴の特性と既知の液滴の特性とを比較し、位置センサーから得られたその液滴の位置と既知の位置とを比較する。

【0007】

さらに関連する実施形態において、液滴の少なくともその一部が表面張力により移動面に付着している間の、少なくとも一定の最低限の時間、移動面に液滴を懸垂することを含む、制御された雰囲気の下に各液滴を置いてよい。各液滴は、制御された遅延ラインを通して、移動面によって移送される。 10

【0008】

他の関連する実施形態においては、各液滴に対して、混合、希釈、濃縮、ろ過。及び分析からなる操作グループから少なくとも1つの操作を実行することとしてもよい。分析には、光学分析と質量分析法とからなる操作グループから少なくとも1つの操作の実行を含むこととしてもよい。光学分析には、蛍光分光分析法、ラマン分光法、及びUV吸収率の少なくとも1つを含ませることができる。各液滴の内容分析には、各液滴を分配ユニットに吸引し、分配ユニットを経由して分析のために各液滴を分配することを含ませることができる。 20
各液滴は質量分析計に渡され、各液滴の特性が質量分析法により決定される。各液滴の特性分析には、噴霧を形成し質量分析法による各液滴の特性を決定するため、各液滴の加熱又は各液滴に対する空気圧又は爆発的な力の適用を含ませてもよい。各液滴は、質量分析法により各液滴の特性を決定することができるよう、噴霧させるために振動させてもよい。液滴の振動には、音波やその面での機械的な振動を利用するために、各液滴の近傍における表面や裏面にレーザーパルスを集光させることを含ませてもよい。噴霧の形成を助けるため各液滴が凝結する面に電圧を加えてもよい。

【0009】

さらに関連する実施形態において、移動面は、コンベヤベルト、ファイバー又はタイミングベルトでもよい。移動面は、穴が無いものでもよい。移動面に各液滴を分配する前に移動面に積層板を付加してもよい。様々な実施の形態において、薄膜が移動面に巻きつけられ、各液滴に少なくとも1つの操作が加えられる。次いで、この薄膜は移動面から巻き戻される。薄膜の表面特性は、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、多孔性、化学的相互作用、化学的添加物、標本情報のコード化、及び追跡性からなる表面の特性グループから少なくとも1つの表面特性にカスタマイズしてもよい。各液滴は、1マイクロリッター以下の一定の体積とすることができる。 30

【0010】

本発明の他の実施形態によれば、複数の液滴を高速に処理する方法とシステムには、各液滴を分配機から懸垂することを含む。各液滴は、各液滴が表面張力によってプローブ上に凝結するようなプローブを有する移動面と瞬間的に接触する。各液滴が噴霧され各液滴の特性が分析されるように、プローブを振動させるために交流電流をプローブに加えてもよい。 40

【0011】

本発明のさらに他の実施形態によれば、複数の液滴を高速に処理する方法とシステムには、各液滴を封入容器に分配することを含み、封入容器は出口通路を持ち、封入容器は移動コンベアに組み込まれる。各液滴は、液滴の膨張により噴霧された霧となって出口通路から排出されるように、封入容器内で加熱される。次いで、噴霧された霧の特性が質量分析法により分析される。

【0012】

本発明の他の実施形態によれば、複数の液滴を高速に選別する方法とシステムには、移動 50

面に薄膜を巻きつけることを含む。各液滴はこの薄膜の上に分配される。混合、希釈、濃縮、過熱、冷却、加湿、ろ過、及び分析からなる操作グループの中から少なくとも1つの操作が各液滴に対して実行される。次いで、この薄膜は移動面から巻き戻される。

【0013】

関連する実施形態においては、巻きつけのステップには薄膜をコンベヤベルトに蒸着することを含めてもよい。この方法とシステムはさらに薄膜をクリーニングし、移動面に薄膜を巻きつけ、分配し、各液滴に対し少なくとも1つの操作を実行するステップを繰り返し、移動面から薄膜を巻き戻すことを含めてもよい。薄膜は使用後処分してよい。薄膜の表面特性は、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、多孔性、化学的相互作用、化学的添加物、標本情報のコード化、及び追跡性からなる表面特性グループの中の少なくとも1つにカスタマイズしてもよい。薄膜は磁性を持ってもよく、液滴は磁性粒子を含んでもよい。液滴は制御された雰囲気气に置かれる。制御された雰囲気气にある少なくとも1つの液滴は、液滴の少なくともその一部が表面張力により移動面に付着している間の、少なくとも一定の最低限の時間、薄膜にぶら下げられる。薄膜上の各液滴は移動可能な面の動きにより、各液滴に少なくとも1つの操作が実行される前に、雰囲気气が制御された遅延ラインを通して移送される。移動面はタイミングベルトでもよい。移動面は、連続的に動いてもよく、或いは、不連続的に起動/停止動作を行ってもよい。この薄膜は穴が無いものでもよい。分析には、光学分析と質量分析法とからなる操作グループから少なくとも1つの操作の実行を含むこととしてもよい。光学分析には、蛍光分光分析法、ラマン分光法、及びUV吸収率の少なくとも1つを含ませることができる。分析には、少なくとも一定の期間、液滴の少なくともその一部が表面張力により移動面に付着している間、各液滴を薄膜から懸垂することを含んでもよい。各液滴は、移動面上を追跡される。

【0014】

本発明のさらに他の実施形態において、複数の液滴を高速に処理する方法とシステムは、実質的に穴の無い面に複数の液滴を分配することを含む。次いで、この面は各液滴がこの面に懸垂している、重力に抗して働く力の大部分が剥奪されない、少なくとも一定の期間の遅延線を介して移動する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

＜具体的な実施の形態の詳細な説明＞

複数の液滴を高速に処理する様々な方法とシステムを提示する。液滴は、ここに及び特許請求に範囲において「微細液滴」又は「サンプル」として引用されることがあり、イースト細胞のような生体細胞を含む液滴や、さらに、1つの液滴に1つの生体細胞を持つ液滴も含まれる。図1は、本発明の一実施の形態による高速処理システム8の概略図である。このシステムは、移動面1、調合改質装置2、試薬付加装置3、環境遅延チャンバー4、コンピュータ制御装置9、及び、例えば質量分析計5などの少なくとも1つの分析形を具備する。システムにおけるこれらの構成要素について詳細に説明する。

【0016】

＜移動面＞

図1に示すように、移動面1は、高速選別システム8の様々な構成要素につながっている。移動面1はベルト、テープ、コンベヤ、又は巻取り紙でもよく、本説明ではどれにも当てはまるよう用いられているが、特定の応用分野において最適に選択されるものとする。移動面1は単に移送機構の役割を果たす一方、本発明の好ましい実施形態においては、移動面1はまた、結合、分離、又はろ過のような物理的或いは化学的分析における積極的な役割を果たす。移動面1は、摩擦により動かされる単純な単層のフィルムでもよく、或いは、実施すべき具体的な分析のために特に設計された表面になるような多層の複合材料とすることもできる。加えて、移動面1はファイバーの形態とすることができる。本発明の好ましい実施形態において、移動面1は、正確でしっかりしたベルトの位置決めが容易なように、スプロケットにかみ合わせる歯によるタイミングベルトと同様のものとする。移動面1は、連続的に動いてもよく、或いは、不連続的に起動/停止動作を行ってもよい。

【0017】

図1に示すように移動面1は、必要とされる程度に巻き戻しステーションから巻き戻されるので、固定された長さとする事ができるが、さらに長くする必要がある場合は、移動面1は端と端とをつないで接合することもできる。このように、長さを付加する必要があったときに、接合する必要がなく、一定の張力が容易に得られる。

【0018】

要求された分析に最適化させた表面を提供するために、本発明の様々な実施形態において移動面1は、上部表面が物理的、化学的、又は生物学的に活性なように計画される。或いは、コロナ処理のようなオンラインでの処理がなされるようにすることもできる。

【0019】

本発明の好ましい実施形態においては、テープ形状の薄膜6が移動面に張り付けられる。薄膜6は移動面1上に永久的に接着してもよい。或いは、薄膜6は後で取り除くことができるように移動面1に一時的に張り付けられるようにしてもよい。好ましい実施形態においては、図1に示すように、テープ6はスプールから移動ベルト1の上部表面に取り込まれ、分析が終わった後巻き取って取り除かれる。このように、新しい分析面が張り付けられ使用後取り除かれる。取り除いた後、薄膜は清掃して再利用してもよくまた廃棄してもよい。このことは、移動面1の上部表面を、各分析を実行するための要求に簡単にかつすばやく応じることができるということにとどまらず、このことを含むいくつかの利点があるであろう。積層処理の間に移動面上に累積した静電気、この静電気は注入バンク2から分配された液滴を好ましいパターンに配分する代わりにはね飛ばしてしまう、を取り除くために、静電気除去用ガン又は除電器を用いてもよい。このような除電器の1つは、例えばアルファ粒子を用いて空気をイオン化させる。本発明の好ましい実施の形態においては、除電器は薄膜張り付けのあと分配ステーションの前にベルトに隣接して置かれる。

【0020】

薄膜6は、数々の表面の特性に対応して（もし薄膜が適用されなかったとしたら移動面1がそうできるように）特別仕様にする事ができる。これらの特性には、清潔性、生体適合性、界面エネルギー、結合親和力、分離性、多孔性、化学的添加物、化学的相互作用、標本情報のコード化、及び追跡性が含まれるが、これに限定されない。

【0021】

〈清潔性と生体適合性〉

表面の清潔性と生体適合性は、分析の質を保つ上で決定的要因である。には、テフロン（登録商標）、ポリプロピレン、及び、ポリエチレンに限定されるものではないがこのような生体適合性のあるものが含まれる。さらに、薄膜6の表面は、処理の後簡単に洗えるようなものにすることができる。薄膜6の活性面は、受け取ったとき汚染されているか、分析システムを通してリサイクルされるべきかが重要である。

【0022】

〈界面エネルギー〉

本発明の様々な実施の形態によれば、薄膜6は、水分を含んだサンプル液滴を局在化し、広がりを最低限にするためには低界面エネルギーを持つように選ばれ、広がりを最大限にしテープに対する接触面を最大限にするためには高界面エネルギーを持つよう選ばれる。この文脈で「界面エネルギー」とは湿潤性を言う。さらに、薄膜6の表面は、一様な界面エネルギーを持たせてもよく、または液滴の移動を最小限にすると共に液滴の付着を推進するのに適するように、疎水性のバックグラウンド上に親水性の点をなすような界面エネルギーのパターンを持たせてもよい。このパターンは、薄膜6の表面に既存のものであってもよいし、又は積層や局所的なコロナ放電装置のようなものを、稼動中の表面に加えたものでもよい。稼動中にパターンを付加することで、界面エネルギーのパターンが分配される液滴と共に記憶されるパターン中に付加されるときに、液滴位置と共に薄膜6にあらかじめ記憶させておくことが不要となる。

【0023】

〈結合親和力〉

薄膜6の表面は、一様な処理を施しても、選択的又は非選択的に分析サンプル中の分子と親和する表面を局所的に分配してもよい。このように、洗浄や蛍光インシチューハイブリダイゼーション (FISH) のような異質的な処理が実行される。例えば、洗浄は薄膜6を洗浄槽に通し、液滴中の親和結合しない部分の除去を実施する。使用され、先行技術として知られるサンプルコーティングには、ストレプトアビジンやビオチンが含まれる。

【0024】

〈分離性〉

本発明の様々な実施の形態によれば、薄膜6は、磁気バイオセパレーションビーズや他の装置を使うことが可能なように、磁性体を用いるか又は磁気をくぐらせることにより帯磁している。ビーズは、液滴に加えられ所定の分子と結合し、そして、磁気相互作用により薄膜に付着する。次いで、液滴は槽内その他で洗浄され、ビーズと所定の分子は薄膜6上の元の位置に残る。薄膜6の磁性を帯びた表面として柔軟性のある磁性体の帯を用いることは有益である。この帯は高分子結合剤中に小さな個々の磁石を分散させて作られる。これは、ビーズを所定の位置に捕縛する磁力線の傾きを作る一方、一様に磁化された表面によりビーズを捕捉し、ビーズを一様な磁界を横切って移動させる。柔軟性のある磁性体の帯は、冷蔵庫の扉用マグネット帯のように永久的に帯磁させてもよく、或いは、高品質の金属分子による記録媒体のような一時的な帯磁でもよい。柔軟性のある磁性体の帯は、サンプル情報がサンプル液滴に隣接して書き込まれ、サンプル情報を後で特定したり有用性の分析をしたりすることができるという利点を持っている。

【0025】

〈多孔性〉

本発明の他の実施の形態によれば、薄膜6の全面又は一部は、多孔性の素材で作られる。このことにより、液滴が周囲雰囲気に対して、又はろ過のために露出される時間を最小限にするため、誘導体化された表面と液滴との接触面積が増大する。微細孔はテープの厚みを通り抜けてもよく、又は厚みの一部だけとすることができる。この微細孔は等方性でも非等方性でもよい。本発明の一実施の形態によれば、薄膜6の微細孔は、表面に対して垂直方向に、フィルムの厚みのほんの部分的な深さに達している。これはサンプルを表面の奥に浸透させる一方サンプルの広がりや極小化させる。

【0026】

〈化学的添加物〉

本発明の一実施の形態によれば、薄膜6の表面は、一様に処理されるか、又は、分析において化学的又は物理的に加わることを計画された1つ以上の化学物質が部分的にパターン化されて処理される。

【0027】

例えば、薄膜6は、サンプルに加えられるような界面活性剤により覆われて、界面活性剤はサンプル液滴の表面に拡散し蒸発を遅らせるようにすることができる。この例に適する材料として、ドデカノールのような脂肪酸と脂肪アルコールが含まれるがこれに限定されるものではない。

【0028】

他の例では、レーザ脱離イオン化法マトリックス (MALDI matrix) により薄膜6を覆い、或いは、イオン交換レジン又はアフィニティーラベル付きセファローズビーズ (affinity-labeled sepharose beads) により薄膜6を覆うことでサンプルの成分又はその生成物をイオン化することを可能することを含むがこれに限定されるものではない。

【0029】

〈表面の特性〉

薄膜6の表面はカップの形状や窪み、チューブホルダー、穴、及び漏斗状の形状のような表面特性を組み入れてもよい。他の薄膜6では、サンプルの汚染を防止し雰囲気をコントロールするために蓋としての役割を果たすカップ形状の表面を特に表面に適用してもよい。

【0030】

効率的な高速選別システム 8 は、直列〈時間順序〉形式及び並列形式の両方で実行されるような物理的運転を必要とする。当該技術分野で知られているとおり、穴を通ってきた二次元の配列はバルク溶液にこの配列を漬けることにより急速に並行して装着することができる。加えて、2つの共通に登録した貫通孔の配列の1つを他の1つの上に重ねることで反応が並行的に開始され得る。しかし、異なった貫通孔の配列に流体を充填し除去することは本質的に直列的な処理であり、分配又は吸引のためのチューブに比例する貫通孔の配列を加速及び減速するために必要とされる時間は必要以上の時間を要求する。従って、移動面 1 は、巻きつけられたときは二次元配列とし、巻き戻されたときは二次元配列とすることが有益である。そうすると、流体は、時間経過と共に（直列的に）分配又は除去され、要求されたときに、貯蔵、又は浸漬による装填、混合、及び、光による読み込みのような並列運転を導くために、二次元配列は二次元配列に再構築され得る。追加的な直列運転には、本質的に直列的な分析形（例えば質量分析計）とインターフェースし、又はマイクロタイタープレートに記憶された化合物ライブラリとインターフェースすることを含むがこれらに限定されるものではない。

【0031】

本発明の一実施の形態によれば、移動面 1 及び／又は薄膜 6（以降本実施形態において薄膜が使われる）は、例えば螺旋に巻きつけられ、巻き戻され、改良されたマイクロタイタープレートとしての役割を果たす。薄膜 6 は、テープ、ファイバー、又はベルトであってもよいがこれに限定されるものではない。図 2 に示すように、薄膜 3 1 は、流体のマイクロリッター以下の容積を保持する容器として作用する、幅方向に対して垂直な貫通孔 3 3 を具備する。貫通孔 3 3 は表面に機械加工される（例えば、表面の構成そのものから形成される）か、又は、表面長さ方向に沿って間隔を取ってキャピラリーチューブを付属させてもよい。貫通孔容器 3 3 は、表面長さ方向に等間隔でスペースを置くのが好ましい。薄膜 3 1 は、貫通孔 3 3 がテープ面に対して垂直で貫通孔 3 3 が既知の幾何学パターンを形成するように巻きつけられてもよい。貫通孔 3 3 の好ましい実施形態においては、96穴、384穴、又は1536穴のマイクロタイタープレートに組み込まれた複数のウェルとウェルの中心間隔が保たれる。マイクロタイタープレートに流体として貯蔵された化合物はプレートに組み込まれた複数のウェルの間隔と同じ中心間隔を持つ注入器により貫通孔 3 3 に移される。図 3 に示すように、薄膜 4 1 は、巻き戻され注入器の分配ヘッド 4 2 の下をとおり、そこで既知量の流体が各貫通孔に分配され、薄膜 4 1 が前に進む。2つの注入器バンクと簡単な自動装置により、流体は1秒につき1化合物以上の速さで貫通孔 4 3 を通して薄膜 4 1 に移転され得る。注入器の代わりに、ピンやクイルも流体の移転に用いることができる。流体を充填した後、薄膜 4 1 は充填された流体の蒸発を最小限にするため温度と湿度とが制御された容器内に巻き取られる。高い縦横比の貫通孔 4 3 により、体積に対する面積比が小さいので蒸発による流体の損失が緩やかとなる。

【0032】

図 4 に示すように、いったん化合物ライブラリが充填されると、貫通孔 5 2 と同じ二次元形状と中心間隔を持つ二次元配列のピン 5 1 が試薬と共に浸漬され、薄膜の貫通孔 5 3 に関連と共に登録され、流体がこのピンから貫通孔 5 2 に移転されるように、貫通孔 5 2 の近傍に持ってこられる。このように試薬が加えられ、反応が大量に並行して同時に開始される。セルが貫通孔に置かれセル内での分析が実行されるようにしてもよい。貫通孔が配列された薄膜 5 3 は、反応用試薬の添加と同じように、反応停止用試薬を貫通孔 5 2 に添加した後、記述された長さの時間温度と湿度とが制御された雰囲気においてよい。貫通孔が配列された薄膜 5 3 は巻き戻され、各貫通孔の反応生成物は、例えば質量分析計に分析のために注入することにより、サンプリングされ分析される。加えて、もし分析値の読み出しが、光をベースにするものであれば、各貫通孔 5 2 は並列に工学的に分析され次いで順番に質量分析計により読み出される。

【0033】

〈化合物の改質〉

本発明の一実施の形態によれば、図 1 に示すように選択すべき化合物ライブラリは、化合

物改質装置 2 により、プレートから移動面の表面にて改質される。改質装置 2 は、貯蔵システムからプレートを選択し、移動面 1 の定義された位置からアクセスできるところにそれを置く。XYZ ステージのマイクロ注入器又はマイクロ注入器の列はサンプル合成物をウェルからテーブル 6 の表面に移す。マイクロ注入器に加えて、ピエゾ又はバブルジェット（登録商標）ヘッド、或いはクイル又はピンを、サンプルをテーブルに移すために用いてもよい。この操作を繰り返すことによって、液滴の列が移動するテーブル 6 上に置かれることになる。テーブル 6 の動作速度及び／又はその位置は正確にわかっているため、液滴の位置と識別が分かり、それに引き続く試薬の添加及びその後具体的に液滴に対する分析を高速に処理することができる。液滴は混合による汚染が発生しないようにテーブル上で互いに空間的に隔離される。液滴は、化合物の使用を最小限にし、表面張力が重力を上回り、液滴がその方向とは無関係にテーブル 6 に付着するように、1 マイクロリッター以下とすることが好ましい。

【0034】

本発明の好ましい実施の形態においては、1 つのマイクロ注入器の代わりにマイクロ注入器の列を用いる。例えば、バンク内で 9 mm のチップ間隔で列をなす 8 又は 12 個のマイクロ注入器を、市販の 96 穴と 1536 穴のマイクロタイタープレートから移すために用いることができる。マルチピペットによる方法も、ピペットを洗浄しマイクロタイタープレートを移動させるために用いられる分配から分配までの時間を生み出すことができるので、有効である。

【0035】

図 5、6 及び 7 は各々、本発明の一実施の形態による注入器バンクシステムの正面図、側面図、平面図である。フレキシブルカップリング 62 又はリンク機構はトルクをプランジャー駆動ギア 63 に伝達すると共に、ステッパースターボモーターなどのトルク源を遠隔に置くことを可能にする。このことはモーターをボード上に組み込む設計に比べたとき、注入器バンクアセンブリー 64 の大きさを大いに縮小する。その結果、アセンブリー全体として現行の設計と比較して慣性が小さく、従って、位置決めシステムを取り付けたとき加速するためのエネルギーが少なく済む。与えられた力に対して大きな加速も又得られる。

【0036】

本発明の様々な実施形態において、ラックとピニオン歯車 63 システムが、モーターにより注入器アセンブリー 64 に加えられた回転運動を、注入器プランジャーをイン及びアウトに動かすための直線運動に変換する。バックラッシュエラーに対抗してプランジャーアセンブリー 65 に取り付けられた一対のラックが使われる。駆動ピニオン 63 とプランジャーラック 66 との間の相互のバックラッシュに係る方向に少し平行移動してラック歯車 66 を取り付けることは組み立て時間が「かかる」かもしれない。

【0037】

他の歯車装置としては、ねじを切ったロッドを動かすウォーム歯車のようなものを組み込むことも可能である。プランジャーバー 65 は、プランジャーアセンブリーの一部を通り抜けてロッドを動かすことにより駆動させるか、或いは、プランジャーアセンブリーをねじを切ったロッドに固着させ、ウォーム歯車の中心を通り抜けてロッドを動かすことによって駆動させることができる。どちらの方法も、プランジャーアセンブリーを垂直方向に機械的に平行移動することを強いる必要がある。ウォーム歯車による構成は、駆動システム 63 とプランジャーアセンブリーとの全体として高いギア比を可能とする。これはまた、逆方向の動きがないという効能、つまり、プランジャーアセンブリー 64 は自らロックされプランジャーアセンブリー 64 を固定するためにトルクを必要としないという効能もある。

【0038】

本発明の他の実施の形態によれば、外部 67 から制御するロータリーエンコーダー 68 がプランジャーアセンブリー 64 を駆動する駆動ギア軸 63 に取り付けられる。ロータリーエンコーダー 68 を用いることにより、流体が注入器から分配されるときに正確な測定が可能となる。図 6 に示すように、追加的に、コネクタバー 69 を注入器バンクシステム

6 1 の位置決めに用いてもよい。

【0039】

注入器バンク構成部品は、注入器バンクでのマイクロタイタープレートから薄膜への様々な移行方法を選択できるようなモジュール方式とする。1つの可能な構成は、平面において正確な位置決めを可能とする2軸ガントリーとすることである。本発明の様々な実施形態において、追加的に他のバンクの洗浄中に1つのバンクがプレートからサンプルを収集し分配できるように、ガントリー上に2つの注入器バンクを設けて用いることも可能である。

【0040】

〈試薬添加ステーション〉

図1に示すように、本発明の一実施の形態によれば、1以上の試薬添加ステーションを移動面に沿ってどこにでも置くことができるが、通常は化合物改質装置2の下流側に置かれる。試薬には、緩衝液、反応剤、基材、ビーズ、固形物、スラリー、又はゲルが含まれる。試薬は、他の液滴と同じ位置に加えられ混合されひとつの大きな液滴になるよう、移動面1を制御し分配のタイミングに呼応して液滴内に配分される。混合は、各液滴がお互いに空間的に隔離された領域を確保している間になされ、各液滴は別々に分析反応を示す。試薬添加ステーション3は、単一の注入器、前述のようなマイクロ注入器の列、又は試薬容器を持った圧電分配ヘッドを具備する。

【0041】

本発明の様々な実施形態において、固相合成が薄膜6上で行われる。必要とされる特性の分析が続いて直ちに行われるか、又は薄膜6は巻き上げられスプール又はカセットとして保存される。通常は、固相合成を行うために、リンカー分子は固定担体と強く結合し、潜在的に固相担体と接触する試薬を含む液体に対し反応する種類となる。このリンカーは、薄膜6、薄膜6の孔部、又は薄膜6に付着した分子又はゲルに直接結合する。薄膜6はこれまでの様々な分配ステーションを提示するので、試薬は化学合成のために用いてもよい。もし各ステーションが2以上の試薬を分配することができるならば、組み合わせによる合成が実行される。このような組み合わせによる合成は、有益な化学的多様性を生み出すために化学的な添加物のパターンを生み出すコンピュータ9によりコントロールされる。添加される試薬には、化学合成に用いられるすべての試薬が含まれ、試薬にはモノマー、触媒、活性剤、遮断薬、デブロッキング薬、又はポリマーを含むがこれに限定されるものではない。ペプチド、核酸、及び炭水化物のようなバイオポリマーの標準的な合成方法が用いられる。合成の後、合成物は、化学的又は光分解性のリンカーを用いたような一般的な方法で薄膜6の表面又は担体から開放される。合成された分子の特性は、薄膜6上で直接機能的に分析された出力により決定される。

【0042】

さらに付け加えると、化学分析の多くは化学分析に先立ってサンプルの準備や洗浄を必要とする。この洗浄は、脱塩のような比較的単純なものから、汚染物質、不純物又は余分な試薬の除去のような複雑な処理までの広がりがある。サンプルの洗浄と準備の一般的な方法は、適当な化学物質のマトリックス不溶性物質を用いた固相液相抽出法を用いることである。不溶性物質のマトリックスの形態には、ビーズ又はセファローズ、シリカ、セルローズ、又はポリメリックマトリックスのようなゲルを含む。不活性相には、応用例に応じて疎水性、親水性、又はイオン性の特性をもった表面処理をしてもしなくてもよい。さらにこの不溶性物質のマトリックスは共役又は合体した常磁性体の分子（例えば、酸化鉄）であってもよい。本発明の一実施の形態によれば、化学反応に先立って或いは化学反応又は分析の一部としてサンプルの洗浄と準備を薄膜6上でおこなう。適切な不溶性物質のマトリックスが、スラリーや懸濁液の形で薄膜6の表面に沿って1以上の場所でサンプルに添加される。塩や他の汚染物質のようなサンプルの不純物は、選択的に不溶性物質のマトリックスに結合する。本発明の様々な実施形態において、不純物は、液相が分光器又は分光計による化学分析がなされている間に、薄膜6上に置かれたマトリックスによりサンプルから除去される。あるいは、磁界を加えることによりサンプルから選択的に取り除くこ

とができるように、不溶性相が常磁性体のビーズと共役する。本発明の他の実施の形態によれば、対象のサンプルは常磁性体の分子と合体する不溶性相と選択的に結合する一方、塩や不純物は液相内に残る。吸着されたサンプルを含む吸着相は磁界を加えることにより薄膜6に固定される。次いで、塩又は不純物を含む液相は薄膜6から吸い取られ、サンプルは適当な緩衝液又は化学物質により洗浄される。最終的にサンプルは適当な形式の他の緩衝液をさらに加えることにより固定されたマトリックスから脱着される。サンプルの不溶性マトリックスからの脱着には、各種有機溶剤や適当なイオン強度の緩衝液の添加、サンプルの過熱や冷却、光化学、電気化学、又はこれらの方法の組み合わせが含まれる。

【0043】

〈雰囲気／遅延線／培養容器及び蒸発制御〉

本発明の他の実施の形態によれば、図1に示すように、液滴は移動面／膜を介して、分析に先立ち制御された雰囲気下で移送される。本発明の様々な実施形態において、雰囲気保護容器2は移動面上で様々な反応を行わせるために、分析前に与えられた長さの時間を持つ周囲雰囲気制御された遅延線11を含む。制御された遅延線11は移動面1が雰囲気保護容器2内で行き来するような密閉されたプリーシステムを含んでもよい。または、制御された遅延線11は移動面1が雰囲気保護容器2内でドラムの周りを動くような回転ドラムを含んでもよい。プリーシステムやドラムを組み込んだ遅延線11の利点は、直線的に引き伸ばした形態を採用する場合に比べて、遅延線は大幅にコンパクトになることである。本発明の様々な実施形態において、このシステムは、液滴がプリーやドラムで時間を費やしている間、下面や側面のような色々な角度で少なくともある一定の時間液滴をぶら下げている間、液滴は少なくともその一部は表面張力により保持されることを必要とする。代替の実施形態においては、プリーシステムは、ベルトが垂直軸の周りに回転するプリーを伴う水平な経路を横切るように巻きつけられ、液滴はベルト又は薄膜の上部又は底部に懸垂される。この場合、液滴はプリーシステムの各回転部でモーメントにより横ずれするだろう。他の実施形態においては、液滴が懸垂しないよう、渦巻き形状をした移動面を具備し、この場合もモーメントが問題になる。これらの各々の実施形態において、液滴のサイズ及び液滴とテープ又は薄膜の表面相互間の作用についてのパラメータは、液滴が重力及び／又はモーメントにより落とされることが無いように選ばなければならない。相互作用のエネルギーは、表面に用いられる材料と液滴の化学的成分により決められる。液滴は、側面にぶら下げられたとき少し横ずれすることは許されるかもしれないが、そのような混合が望まれない限り、2以上の液滴を混合させるような大きな横ずれは許されない。もし液滴がドラム又はプリーシステムの垂直での動きの間に少し横ずれした場合でも、液滴は、ドラム又はプリーシステムの次の半分の回転で反対側に横ずれし、従って、ほぼ液滴が最初に横ずれし始めたとき以前の位置に戻される。

【0044】

水分を含んだマイクロ液滴は蒸発しやすい傾向にあり、このことは検体と試薬の濃縮をもたらすので、蒸発を制限するための種々の対策を実施してもよい。同時に、温度は、一貫して最適な化学的、生化学的又は生物学的反応を起こさせるように、コントロールされなければならない。

【0045】

数マイクロリッター以下の体積の流体を有する液滴は低湿度の雰囲気では急速に蒸発するので、蒸発による損失を防ぐ1つの方法は、マイクロ液滴を保持する薄膜6の部分に湿潤な雰囲気に保つことである。必要な相対湿度は、マイクロ液滴のサイズと分析のための培養期間に依存するが、95%以上である。湿った空気を、移動面を包む実質的に密封された空間に積極的に送り込んでもよい。また水容器を密封された空間内においてもよい。温度は、密閉された空間、移動面及び／薄膜6自身、或いは送り込まれる水蒸気のいずれかを加熱することにより制御される。加熱は、抵抗加熱、赤外線、或いはマイクロ波輻射を含む種々の手段でなされる。

【0046】

本発明の一実施の形態によれば、液滴の移送中に高湿度の雰囲気を保つ方法は、図8に示

すように、ベルトを側面から拘束する機械的なガイドをうまく利用するものである。ベルト94は、ベルト厚さの約4分の3の深さの溝をつけたサポートブロック95上を動く。機械で溝を施した溝がある金属の板でできた囲い93は、その中をベルト94の表面にある液滴91が移動する空間を囲うように置かれる。移送中の液滴の蒸発を防止するために、囲われた空間は一定の高い湿度に保つ必要がある。ベルト94が通る溝は一部水92で満たされる。水92が蒸発するので、水蒸気が周囲空間を満たし相対湿度を一定の高い値に保つ。水92は、一方の側から簡単に注入され、ベルト94と水92の相対的に擦れあうこと、及びベルト94の底面を横切る溝の機械的な動作により溝の中を移動する。

【0047】

本発明の他の実施の形態によれば、蒸発を制限する物質を液滴に含ませることにより、蒸発の割合を減少させる。例えば、ドデカノールや類似の界面活性剤を添加することにより疎水性のバリアが液滴の表面に形成され蒸発を防止する。 10

【0048】

本発明の代案的な実施の形態として、非常に親水性のある試薬を蒸発を制限するために添加してもよい。これらには、ポリエチレングリコールのようなポリマー、アガロースのようなゲル、及びグルコースのような微小分子が含まれる。

【0049】

薄膜の設計に蒸発を制限する特性を組み入れてもよい。薄膜は、液滴の露出表面積を減らすためにくぼんだ領域、ディボット又は貫通穴を設けてもよい。液滴が薄膜の表面を越えて広がらないように、薄膜が設計されている場合は、水が浸透しない材料で積層すること、或いは、オクタン、デカン、ドデカン、鉱物油或いはシリコンオイルのような疎水性の液体で覆うことにより薄膜をシールしてもよい。この疎水性の液体は、動作温度で十分不揮発なものであって、マイクロ液滴中の対象となる分子がその中で分離しないものを選択すべきである。マイクロ液滴が薄膜上に置かれるときに蒸発をさらに制限するために、注入器バンクのようなサンプルを分配する装置のヘッドを、湿潤したトラック中の狭いスロット、穴、或いは隔膜に集中させてもよい。 20

【0050】

本発明の様々な実施形態において、液滴が分析される前に反応を進行させる時間を制御することは有利である。このためには4つの方法がある。第1番目は、培養容器内の違った位置でサンプリングすることによるものである。培養容器内のテーブループを極近傍でかつ規則正しく間隔を空けて並べることで、検出器をループからループに動かすことにより或いは複数の検出器を使うことにより違った時間に液滴をスキャンすることが可能になる。 30

【0051】

第2番目は、様々な通過長さの遅延線を、容器中のサンプルの滞在時間を変えるために用いるものである。これはプーリーのバンクを動かすことにより、又は、フェストウーンやダンサーを用いることにより実施される。

【0052】

第3番目の方法は、培養容器内の様々なポイントで反応を停止させることにより反応時間を変化させるものである。例えば、8回連続した同一の反応を順番に移動面／薄膜上で起こすことができる。停止溶液（反応の進行を止める溶液）を容器内の異なった位置の各液滴に添加することができ、それにより違った時間で反応させる結果となる。次いで、液滴は容器からテープが出るときに分析され、速度定数がデータから得られる。 40

【0053】

第4番目の方法は、液滴が違った時間従って分析まで異なった継続時間で反応させるために「開始」溶液を容器内の違った液滴に添加するものである。

【0054】

<分析>

サンプルを従来のタイプである化学薬品ビンや、ほとんどの分析の形態に用いるマルチプレートに移す必要はない。多くの形式の化学分析は、化学反応生成物が移動面により動い 50

ているときに、その化学反応生成物を直接分析することにより行うことができる。蛍光、燐光、蛍光偏光、ラマン、核磁気共鳴、及び吸光光度のような非破壊分光分析法は、サンプルが分析を実施するのに適当な位置に動いてきたとき、そのサンプルに対して実行される。本発明の様々な実施形態において、液滴は分析が行われている期間を通して少なくともその一部は表面張力により移動面に付着しており、液滴は分析されている期間中移動面からぶら下がっている。好ましい実施形態においては、質量分析法のような分光分析法は、所定の場所において移動面にてサンプルからアリコートを取り実施する。移動面を用いてサンプルを移動することができるので、サンプルについて分光器及び／又は分光計による種々の形式の分析が順番に実行される。移動面から、質量分析計のような分析計にサンプルを渡すための種々の設計が可能である。これらには、以下の方法が可能であるがこれ 10
に限定されるものではない。

【0055】

〈標準流体システム〉

図9は、本発明の一実施の形態による、分析すべきサンプル102を移動面101から吸引することで取り除くバルブアセンブリー107の概略図である。分析すべきサンプル102は、中空のキャピラリーチューブ104を通して移動面101から吸い取ることにより移動面101から取り除かれる。このサンプルは次にバルブ106に向けられる。バルブ106の動作により、サンプルは質量分析計のような分析計105に渡される。図10に示すように、サンプルは最初にバルブ112に吸い込まれる。所定の容積を持ったチューブ112を満たすのに十分なサンプルが吸い込まれる。図11に示すように、バルブ1 20
22の動作により、この計測すべき量のサンプルは中空のキャピラリー121を通して質量分析計のような分析計123に渡される。このサンプルは、大気圧化学イオン化法（APCI）又はエレクトロスプレーイオン化法（ESI）を含む種々の標準的なシステムを用いた分析計123に提供される。液滴がバルブの中にある間に付加的なサンプル処理ステップが実行されるようにしてもよい。分析計に渡す前にサンプルを、固定化された又は不溶性のレジン、ビーズ、ポリマー、或いは表面処理がなされたか又はなされていない粒子のマトリックスに提供してもよい。このようなシステムにおいて不純物の除去は、対象の検体を吸収せずに質量分析計に提供しながら不要な汚染物質を選択的に吸収することにより行われる。本発明の代案的な実施の形態によれば、サンプルは一定の条件でマトリックスに選択的に吸収されるが、他の一定の条件においてマトリックスから脱着される。清 30
掃工程はバルブアセンブリーの前、中、後において行われる。

【0056】

〈圧電分配ユニット〉

図12は、本発明の一実施の形態による、移動面131から吸引により分析用サンプルを133取り除く圧電ユニットアセンブリー135の概略図である。もし必要なら、吸入するサンプル133は、ポジションアーム134により位置決定される圧電ユニット132に吸入される前に、脱塩又は不純物の清浄を行うことができる。次に、分析用サンプル133は、から分配され、例えば質量分析計により分析される。圧電システム146は、図13に示すように、標準的なエレクトロスプレーイオン化法による質量分析計（ESI-MS）において行われる噴霧に類似する非常に小さな液滴141の流れとしてサンプル2 40
43を分配することができる。液滴141の流れの空間配置、MS（質量分析計）入り口の温度、及び流量とシースガスの空間配置を調整することで、十分な溶剤がマイクロ液滴141から蒸発し、質量分析計によりイオンの分析を直接行うことができる。

【0057】

本発明の代案的な実施の形態として、図14に描かれた圧電システム155に示すように、圧電ユニット151は、サンプルをマイクロ液滴154の流れとなして質量分析計の入り口オリフィス153の入口近くにある面152に吹き付ける。面と高速に衝突した後の液滴のしぶきにより発生する噴霧は、ESI-MSに類似する。サンプルの流れ154が向かう表面は、種々の疎水性又は親水性のコーティングでコートすることができ、その位置と空間配置を最適化することができ、表面に電圧をかけることができ、そして最適なサ 50

ンプルのイオン化及び質量分析計へ送り込むための噴霧を助けるために表面を加熱することができる。サンプルの流れ154の空間配置、入口153温度、流量及びシースガスの空間配置もまた最適化される。他の実施の形態によれば、図15に示すように、圧電ユニット161はサンプルをマイクロ液滴164の流れとなして質量分析計の入り口オリフィス163の入口近くにあるピン又は針162に吹き付ける。あるいは、図16に示すように、圧電ユニット171はサンプルをマイクロ液滴174の流れとなして質量分析計の入り口オリフィス173の入口近くにある細かいメッシュ172に吹き付ける。このマイクロ液滴は、この表面に突き当たってさらに噴霧し、現在ほとんどの大気圧化学イオン化法で用いられているのと同様に、なおいっそう細かく分散して噴霧する。MS入り口オリフィスやサンプルの流れに関する針やピンの幾何学的配置及び形は、最大量の噴霧を提供できるように最適化される。針やピンの表面は、種々の疎水性又は親水性のコーティングでコートすることができ、噴霧プロセスを最適化するために、ピンに電圧をかけることができる。さらに、メタンやアンモニアのようなガスを、化学イオン化を実行するために噴霧チャンバーに導入することができる。

【0058】

本発明の他の実施の形態として、図17に示すように圧電ユニット186からの液滴の流れ185が、方物面鏡184の中央に穴を通して質量分析計の入り口オリフィス183に向かって吹き付けられるようにすることもできる。レーザー181からのレーザー光線が鏡184に向かって投射され鏡184から、光線が液滴の流れと同一線上になるよう反射される。レーザー181の波長は、溶媒を蒸発させることで最適な吸収が得られるように選定され、液滴の流れ185とレーザー光線の相互関係を長くすれば低い出力のレーザー181を使うことができる。レーザーの出力と波長、及び圧電による液滴分配の特性を最適化することで、液滴185から溶媒を完全に蒸発させることができる。サンプルのイオン化は、液滴185が通過する金の板でできた方物面鏡184に電位を加えることにより達成される。あるいは、大気圧化学イオン化法をサンプルのイオン化に用いてもよい。

【0059】

〈急速加熱〉

図18は、本発明の一実施の形態による、噴霧させるためにサンプルを移動面192上で高速で加熱するシステム194の概略図である。サンプルは、そこから噴霧される細い通路を有する囲まれた空間内193で少量のサンプルが急速に過熱されることにより、分析計の入り口オリフィス191に向け噴霧される。サンプル容器193は、ベルト自身に直接組み込まれてもよく、あるいは、ベルトから別の計器の容器にサンプルを移すようにすることも可能である。サンプル容器193出口通路の空間配置と構成は、容器の急速な過熱によりサンプルが膨張して噴された霧となって容器から噴出しオリフィスを通るように設計される。この霧は、ESI-MSに類似し、質量分析計の入り口オリフィスに導かれる。MSの入り口オリフィス191との関連における容器193と出口通路の空間配置と形、質量分析計入り口温度、及びシースガスの流量と特性は、噴霧量が最大になるように最適化される。サンプルのイオン化は、噴霧サンプルの近くのメタンやアンモニアのようなガスの分圧を上げこのガスとサンプルをコロナ発生針に導くことにより達成される。この方法は、大気圧化学イオン化法 (APCI-MS) において用いられる方法に類似する。

【0060】

容器の加熱は、容器内のサンプルに対する電気加熱またはレーザー光線の集光のどちらかで実施される。

【0061】

〈空気または爆発力〉

図19は、本発明の一実施の形態による、移動面2005からサンプルを強制的に排出するシステム2006の概要図である。強制的に容器2002から排出させられたときサンプルが噴霧され細かい霧となるような空間配置の容器2002の中に、サンプルが置かれる。もし必要なら、サンプルは、噴霧されるサンプルの量をふやすために細い通路を通して容器から排出されるようにすることができる。容器2002は移動面2005に直接組

み込んでもよいし、サンプルを移動面2005から容器2002を有する別の計器に移すこととしてもよい。容器2002は、サンプルが容器から排出されたとき、噴霧され直接分析計、例えば質量分析計の入り口オリフィス2004に向けられるような空間位置に置かれる。容器2002は、噴霧プロセスが最適になるような形にしてもよい。サンプルは、容器2002の底から圧力をかける小さな爆発物または空気圧ピストンのどちらかを用いて排出してもよい。MSの入り口オリフィスとの関連における容器2002と出口通路の空間配置と形、質量分析計入り口2004温度、及びシースガスの流量と特性は、噴霧量及びMS信号が要求される量になるように最適化される。サンプルのイオン化は、メタンやアンモニアのようなガスとコロナ発生針に導く、APCI-MSに類似する方法を用いることにより達成される。

10

【0062】

〈振動〉

図20は、本発明の一実施の形態による、移動面2101上で噴霧させるためにサンプルを高速で振動させるシステム2106の概略図である。薄い表面2101上に置かれた液体のサンプル2104は表面2101の高速な振動により噴霧される。このサンプルが置かれる表面2101は、移動面自身のような薄いフィルムでよく、代案的に、サンプルを表面コーティング、細い柔軟な帯、またはピンや針の先を具備する薄いフィルムのような適当な表面に移すことができる。サンプル2104の高速な振動は、レーザーパルスサンプル2104の近くの表面に集光させること又はサンプルが置かれた表面の裏側に集光させることで行うことができる。あるいは、超音波または高速な機械的システムを使った音波システムを、振動を発生させるために用いることができる。サンプルはまた、図21に示すように、サンプル2204が乗せられた検出器を前後に高速に動かす交流2201を用いて振動させてもよい。本実施形態において、振動装置2206は、原子間力顕微鏡(AFM)による検出装置と類似し、サンプルはAFMに類似する検出器の先端に載せられ、検出器が高速に振動することによってこのサンプルの噴霧が行われる。本発明の種々の実施形態によれば、サンプルが置かれる表面は親水性又は疎水性のもので作ることができ、質量分析計入り口2103、2203の温度、空間配置、及びシースガスの流量は、最適なサンプルの噴霧量になるように最適化される。さらに、サンプルが置かれる表面に、質量分析計とのインターフェースのために最適な霧の形成を助けるために電圧を加えてもよい。もし必要なら、サンプルのイオン化を、APCI-MSに類似するメタンやアンモニアのような化学イオン化ガスとコロナ発生針2102、2205を用いて形成してもよい。

20

30

【0063】

〈高速選択ソフトウェア構成〉

本発明の一実施の形態によれば、図22に示すように、高速処理システムの構成は、従属的な仕事を指向する要素と従属的な仕事の調整を運用する監督要素の、概念的に2つの基本的な階層に分割することができる。図22に、システム構成要素の関係が要素間のデータの流れを示す線で示されている。各要素は、必要とされる処理を別々に処理する一つの実施又は完全に別の処理を独立に行う。このことは、システムの柔軟性と信頼性を際立たせるために強調される重要な特徴である。例えば、このシステムは、実時間処理による複雑性とコストを必要とするような実時間処理要求を含まない他のシステム要素に負担をかけることなく、必要とされる実時間処理計算のアプリケーションのプラットフォームを選択することができる。この構成は、すばやくスムーズな新しいあるいは再構成した電子機械的システム構成移行を可能とし、同時に全体としてシステムをサブシステムのデザインを変更することにより影響されないため、高速処理システムの機能的な能力と柔軟性を最適化する。加えて、この構成は、機能の進行状況を監視して監視層2501に報告する独立の機能領域に種々のシステムの特徴を集約することによりシステムの信頼性を高めている。従って監視層2501は、不要な情報により負担がかけられることなく下位層からの報告を基準にして、システム全体の運転を調整することができる。各層は、要求された堅牢で決定論的な振る舞いを行う明確な状態と変移を持った、概念的に有限状態機械となる

40

50

。このような分離により、低レベルのサブシステムで起ったエラーがプロセス全体の効率を損なうことがないのでシステムの信頼性が向上する。監視層 2501 はこのような不具合を監視し種々の修正動作を行い、非常に極端な場合は、適切な状態報告が人間の運転員のために作成され、運転が的確に停止される。

【0064】

システムの要素は、コンベアベルト 2502、サンプル 2511、基質 2503 及び試薬 2504 分配ステーション、マイクロタイタープレート操作システム 2505、分析計インターフェース 2506、分析計制御システム 2509、監視システム 2501、及びユーザーインターフェース 2510 からなる。各要素を例示すると下記の通りとなる。

【0065】

コンベアベルト 2502 は、規則正しい歯車のついた細長いタイミングベルト、プーリーと張力エレメントとからなるシステム、駆動装置としてのステッパーモーター、及びフィードバック用ロータリーエンコーダーを具備する。ベルトはシステムが運転中は定速度を維持するよう命令される。エンコーダーは遊動輪側プーリーに設置され、ベルトの動作状態フィードバックを伝える。このエンコーダーを使うことでベルトの速さが正確に記録され、ベルトの故障や停止が検出され、システム内の各液滴位置が追跡され得る。ベルトの動きを追跡するロータリーエンコーダーは、処理システムにおける処理を完成させる様々なサブシステムの同期のための一次的な信号源として機能する。与えられた液滴に対する操作を行う、制御されるどの 2 つのシステム要素間のベルトに沿った計測長さも固定されているので、ベルトエンコーダーは、このような運転を始動させる方法として最も正確で信頼性があり、本発明の好ましい実施形態において、第 1 のシステムの同期方法として機能する。

【0066】

サンプルライブラリー分配ステーション 2511 は、各軸における正確な位置決めを確実なものにするために高分解能のリニアエンコーダーを具備したマイクロステッパーモーターにより駆動される多軸位置決めシステムを具備することができる。分配ステーション 2511 は、マイクロ注入器の列を、分析用サンプルを載せたマイクロタイタープレートの方に動かし、マイクロ注入器の列を使って一定体積のサンプルを吸い取り、最後に移動しているベルトの表面上に分配する。サンプル分配ステーション 2511 は、サンプルをマイクロタイタープレートの特定のウェルから取り出しそれをコンベアベルトに置くことで要求される液滴処理の速さを保つために必要とされる。

【0067】

基質 2503 及び試薬 2504 分配ステーションは、これらの流体を分配するためのマイクロバルブと液滴検出システムを具備することができる。これらのステーションは、サンプル液滴が到着するのを待ち、このサンプル液滴は、光、静電容量、又は電磁による検出器を用いて直接検出され、バルブはサンプル液滴に試薬や反応液を添加するよう動作する。サンプル分配ステーションにより配置された特定の液滴の存在はこのように確認され失われた液滴については報告される。本発明の一実施の形態において、試薬添加バルブは、ベルトの開始点に置かれ、ベルトエンコーダーからの信号に従い、通常の間隔で液滴を滴下する。このことは、システムの適切な運転上重要な、液滴がベルト上での正確な間隔を保つことを確実なものとするであろう。

【0068】

マイクロタイタープレート操作システム 2505 は、審査されるべきサンプルのプレートを分配ステーションに供給し、不要となってプレートを取り去る、プレート検索及び積み重ねロボットシステムを具備する。このようなシステムはソフトウェアで制御されよう。加えて、もしプレートがバーコードを備えていたなら、バーコードスキャナーをプレート操作装置に装備し、自動的なプレートの識別に用いてもよい。

【0069】

分析計インターフェースシステム 2507 は、液滴検出器及びサンプルを分析計に導く多ポート流体用バルブを具備する。液滴検出器は多ポート流体用バルブ入力チューブの前方

で液滴の存在を検出する。液滴がチューブオリフィスの下にあるベルトにより移動した後、バルブは、コンピュータからの信号により動作し、液滴は負圧になったチューブに吸い込まれる。コンピュータからの二度目の信号によりバルブが動作し、液滴は分析計の入力に注入される。

【0070】

分析計コントロールシステム2507は、運転中に分析を行う機能と共に、処理システムと分析計とのすべての通信を調整する手順も具備する。この処理は、適切に与えられたサンプル液滴を分析計に供給し、装置によるデータの生成方法及び記録方法を設定するために生じる。手順の変更には、装置の感度又は、例えばスキンの結果を記録した一連のデータファイルの生成の変更を含んでもよい。

10

【0071】

サンプル情報データベース208は、液滴を一意的に識別するよう区分された審査データが、分析のため記録される各審査工程のために作られる。記録されるであろう情報の例として、ライブラリ内の合成物、添加する試薬と反応剤、及び分析結果についての化学的な情報を含む。

【0072】

本発明の様々な実施形態において、監視タスク2501は、オペレータインターフェースから高水準の命令を受けて自動審査処理を運用する。監視タスク2501は、ベルトタスク2502、又は分配制御タスク2511、2503、及び2504の起動停止の責務を負い、これらのタスクに現在の状況を問い掛けるので、このような他のシステムタスクの実行を制御してもよい。各サブタスクには、監視タスクにより制御される有限数の実行可能な状態があり得る。高速処理の全体の状態を記述する単純な表が監視タスク2501により保持され、ある規則的な間隔でサブタスクに問い掛けることにより更新される。監視タスク2501により運用される各サブタスクは、監視タスクの全体状態一覧表の情報源として機能する、監視タスク2501から何らかの方法でアクセス可能な、データ構造を保持する。監視タスク2501により保持された全体状態一覧表の内容により、今度は、それで行うべき制御動作が指示される。各サブタスクに対する問い掛けの後、監視タスク2501は、新たな情報を検討し、もし新たな情報からそのように指示されれば、反射的に応答する。例えば、問い掛けの後、ベルトサブタスクの状態は、ベルトが何らかの理由で動かなくなっていることを示しているとする。この状態は、ベルトエンコーダーの増加がなくなったことで発見され、ベルトタスクにより検出され、そしてベルトタスクの状態は適切に更新される。致命的な故障状態は監視タスク2501によりプログラムされた応答を引き起こし、制御された即座の分析処理のシャットダウンとユーザーインターフェース2510に対するアラームメッセージの作成とをもたらす。

20

30

【0073】

液滴がシステムを通過するときの正確な識別と特定のサンプル液滴の追跡は、高速処理システムに都合よく組み込まれている。この液滴追跡システム2509は、液滴がシステムを通過するときすべての液滴の位置を追跡し、定期的に一定の程度で更新するデータ構造を保持する運転時間データベースを具備する。この追跡に基づき、特定の液滴についての情報は、転送され、そして、ベルトに載って特定の液滴が特定の位置にきたときある操作を行うシステム要素に対するトリガーとしての役割を果たす。例えば、液滴追跡装置は、特定の液滴を予期し、試薬を液滴に添加するのみならずその検出と液滴の照合を行うために分配タスクにトリガーを与える責務を負うことができる。

40

【0074】

図23は、本発明の一実施の形態による、どのように液滴が追跡されるかの例を示すフローチャートである。システムが起動したとき、オペレータは、ステップ2401における検査において、サンプルを含むマイクロタイタープレートについて分析されるべきデータを、提供する。様々な実施形態において、各プレートは一意的なIDを持ち各プレート上のウェルは一意的なアドレスを持つ。例えば数3445-7-8は、3445番目のプレートにおけるウェルの7列目の8番目のコラムからの液滴であることを一意的に特定する

50

。マイクロタイタープレートにはバーコードステッカーが張り付けられていてもよく、自動的に各プレートを識別するためにバーコードリーダーが処理システムに組み込まれてもよい。

【0075】

マイクロタイタープレート操作サブシステムは、回収しサンプル分配システムに特定のプレートを提供するように命令される2402。1度これが実行されると、ステップ2403にて、分配ステーションは、プレートから特定の列のサンプルが取り出しベルトに置くよう命じられ、そして、ステップ2404にて、ロータリーエンコーダーのような位置検出器により報告されたとき、ベルト上の液滴の確かな位置が記録される。このように、ベルト上の各液滴の位置が得られ、ランダムアクセスメモリーに保存される。ステップ2405にて、特定の液滴は、システムを通過するとき液滴検出器を用いて追跡される。液滴検出器は位置検出器との相対位置が分かる位置に置かれる。ステップ2406にて、液滴検出器によって検出された特定の液滴の位置は、位置検出器によって特定された各液滴の必要移動距離と照合することができる。もし検出器が待っていた液滴の記録に失敗したら、この失敗は監視層にて記録されこの液滴はデータ追跡システムにおいて適当に目印がつけられる。液滴検出器は、例えば、基質及び反応剤ステーションに置いてよい。さらに、この検出と記録処理は、分析インターフェースにおいてもまた繰り返してもよい。類似の液滴検出器が、液滴が分析計に送り込まれたとき、特定のそして一意的に識別された液滴の存在を照合することができる。ベルト位置検出装置（ロータリーエンコーダー）と、3台の液滴検出器を組み合わせることによって、冗長性を持たせた液滴追跡照合システムを提供することができる。分析計から取り出されたデータは、分析計インターフェースを介して分析計に導入された各液滴のベルト位置を記録することにより処理サブシステムに記録された液滴追跡データと関連付けられる。

【0076】

さらに、分析過程で発生するかもしれないエラーの追跡デバッグに役立たせるために、既知の分析計の特性をもった反応剤を、各マイクロタイタープレートの既知の位置に挿入してもよい。例えば、抑制剤の選別においては、マイクロタイタープレートのいくつかのウェルには、抑制剤が含まれていないか又は検査中の酵素に関する既知の抑制剤が含まれているであろう。このような既知の場合の計測は、流体の扱い又は液滴追跡サブシステムにおけるエラーの検出に役立つ。

【0077】

本発明の一実施の形態によれば、ユーザーインターフェース2510は、ウィンドウズを基盤としたオペレーションシステムを走らせた通常のデスクトップにおけるオペレータに表示されたグラフィカルインターフェースとすることができる。或いは、ユーザーインターフェース2510は、コマンドラインベースのオペレーションシステムとしてもよい。インターフェース2510は、検査工程の構成を、ある場合には10時間以上に及ぶものとしてよい。このことを達成するためにインターフェース2510は、ユーザー／オペレータに、取り込み処理するマイクロタイタープレートの数、プレートから取り込み検査システムに入力したプレートのどの列のサンプルなのか、作成すべきデータファイルの名前、及びサンプル毎プレート毎の精度を明示することを含む分析計の構成の設定、を含むがこれに限定されない種々のデータをシステムに入力させなければならない。

【0078】

代案としての実施の形態においては、ここで公開された方法は、コンピュータシステムに用いるコンピュータプログラム製品として実施してもよい。このような実施には、コンピュータにより読み込み可能な媒体（例えば、ディスクット、CD-ROM、ROM、固定ディスク）のような具体的な媒体に記載した一連のコンピュータ操作手順書、又は、媒体を介して接続された通信アダプターのようなモデムや他のインターフェース装置を介して、コンピュータに伝送可能な一連のコンピュータ操作手順書が含まれる。媒体は、具体的な媒体（例えば、光学又はアナログ通信線）又は、無線技術（例えば、マイクロウェーブ、赤外線、又は他の通信技術）のどちらでもよい。一連のコンピュータ手順書は、先に記

載されたシステムに関する機能のすべて又は一部を具体化する。この技術分野に精通しているものであれば、このようなコンピュータ操作手順は多くのコンピュータ構成又はオペレーティングシステムに用いられる多数のプログラム言語で記述できることを理解するに違いない。さらに、このような操作手順は、半導体、磁気、光学、又は他の記憶装置のような記憶装置に保存することができ、光、赤外線、マイクロウェーブ、又は他の通信技術のような通信技術を用いて、伝送することができる。このようなコンピュータプログラム製品は、印刷又は電子化された書類（例えば、パッケージソフト）、コンピュータにあらかじめロードされて（例えば、システムROM又は固定ディスク）、或いはサーバー又はネットワークを通じた電子掲示板（例えばインターネット又はワールドワイドウェブ）と一緒に、リムバブルメディアとして配布してもよい。

10

【0079】

本発明の様々な実施の形態の例を開示したが、本技術分野における当業者にとって、本発明の技術的範囲から逸脱することなしに本発明の利点を実行できるような変更や修正が可能であることは明らかである。これらの及び他の明らかな変更は以下の請求の範囲に含まれるものである。

【図面の簡単な説明】

【0080】

本発明は、以下の図面と共に説明を参照することでさらに容易に理解できるであろう。

【図1】 図1は、本発明の一実施の形態による高速選別システムの概略図である。

【図2】 図2は、本発明の一実施の形態による、貫通孔が付属する、巻きつけタイプの概略図である。

20

【図3】 図3は、本発明の一実施の形態による、貫通孔を通してテープに分配するシステムの概略図である。

【図4】 図4は、本発明の一実施の形態による、流体をピンの配列から貫通孔を通して巻きつけられたテープに移転させるシステムの概略図である。

【図5】 図5は、本発明の一実施の形態による注入バンクの正面概略図である。

【図6】 図6は、本発明の一実施の形態による注入バンクの側面概略図である。

【図7】 図7は、本発明の一実施の形態による注入バンクの平面概略図である。

【図8】 図8は、本発明の一実施の形態による移動面上の液滴に対する加湿の仕組みを示した概略図である。

30

【図9】 図9は、本発明の一実施の形態による、移動面から吸引により分析用サンプルを取り除くバルブアセンブリーの概略図である。

【図10】 図10は、本発明の一実施の形態による、サンプルが吸い込まれるときの図10におけるバルブアセンブリーの概略図である。

【図11】 図11は、本発明の一実施の形態による、サンプルが質量分析に供されるときの図10におけるバルブアセンブリーの概略図である。

【図12】 図12は、本発明の一実施の形態による、移動面から吸引により分析用サンプルを取り除く圧電ユニットアセンブリーの概略図である。

【図13】 図13は、本発明の一実施の形態による、微小な液滴の流れ中のサンプルを質量分析計に向かって分配する圧電ユニットアセンブリーの概略図である。

40

【図14】 図14は、本発明の一実施の形態による、微小な液滴の流れを形成するサンプルを質量分析計の入り口面に隣接する面に向かって分配する圧電ユニットアセンブリーの概略図である。

【図15】 図15は、本発明の一実施の形態による、鋭いピン又は針の先端において微小な液滴の高速な流れを形成するサンプルを、質量分析計の入り口に向かって分配する圧電ユニットアセンブリーの概略図である。

【図16】 図16は、本発明の一実施の形態による、細かいメッシュにおいて微小な液滴の高速な流れを形成するサンプルを、質量分析計の入り口に向かって分配する圧電ユニットアセンブリーの概略図である。

【図17】 図17は、本発明の一実施の形態による、レーザーからの光線と軸を同じくす

50

る微小な液滴の高速な流れを放物面鏡の穴部分において形成するサンプルを、質量分析計の入り口に向かって分配する圧電アセンブリーの概略図である。

【図18】図18は、本発明の一実施の形態による、移動面上で噴霧させるためにサンプルを高速で加熱するシステムの概略図である。

【図19】図19は、本発明の一実施の形態による、移動面からサンプルを強制的に排出するシステムの概要図である。

【図20】図20は、本発明の一実施の形態による、移動面上で噴霧させるためにサンプルを高速で振動させるシステムの概略図である。

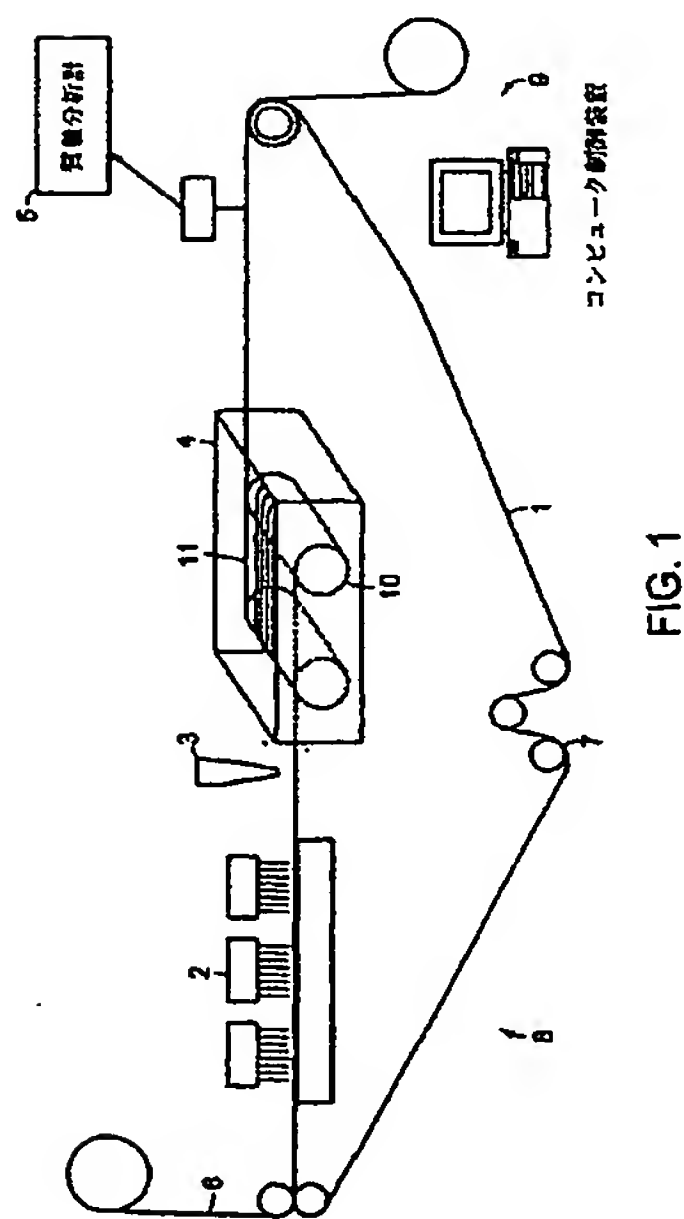
【図21】図21は、本発明の一実施の形態による、移動面上で噴霧させるためにサンプルを、振動プローブを使って高速で振動させるシステムの概略図である。

10

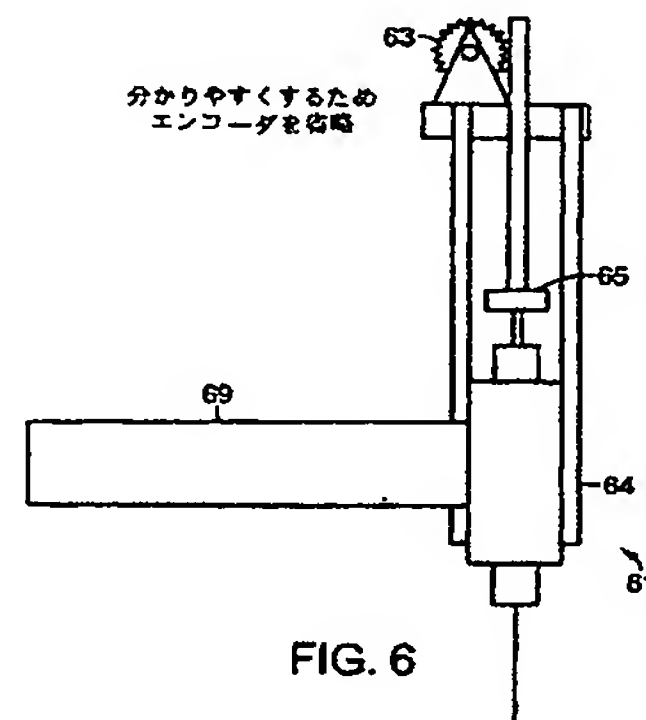
【図22】図22は、本発明の一実施の形態による高速処理システム構成のブロックダイアグラムである。

【図23】図23は、本発明の一実施の形態による、液滴を追跡するためのフローチャートである。

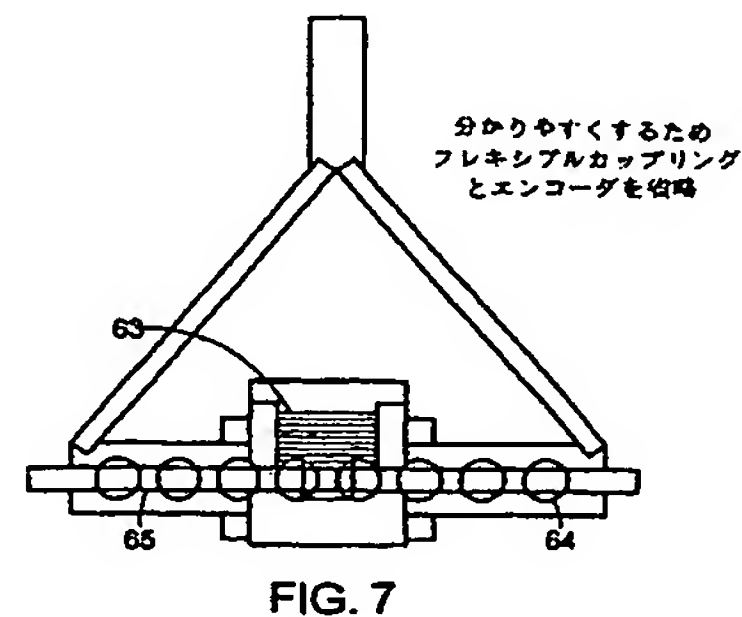
【図1】



【図6】



【図7】



【図 9】

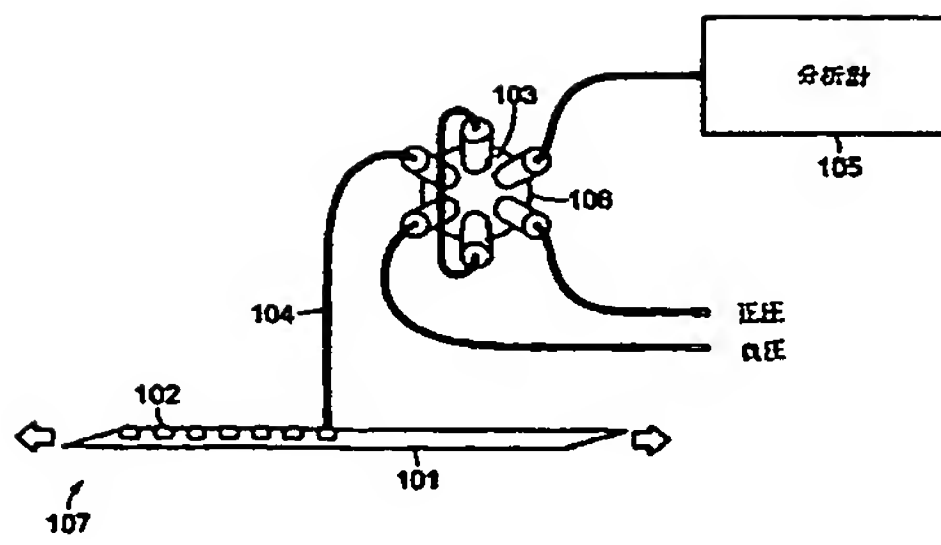


FIG. 9

【図 11】

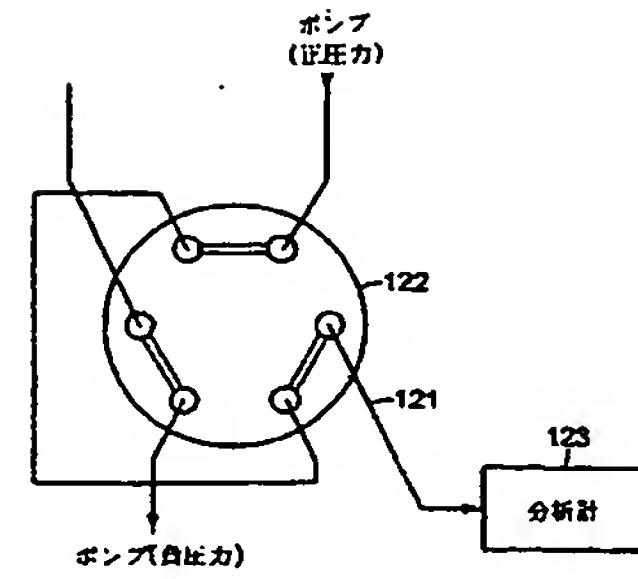


FIG. 11

【図 10】

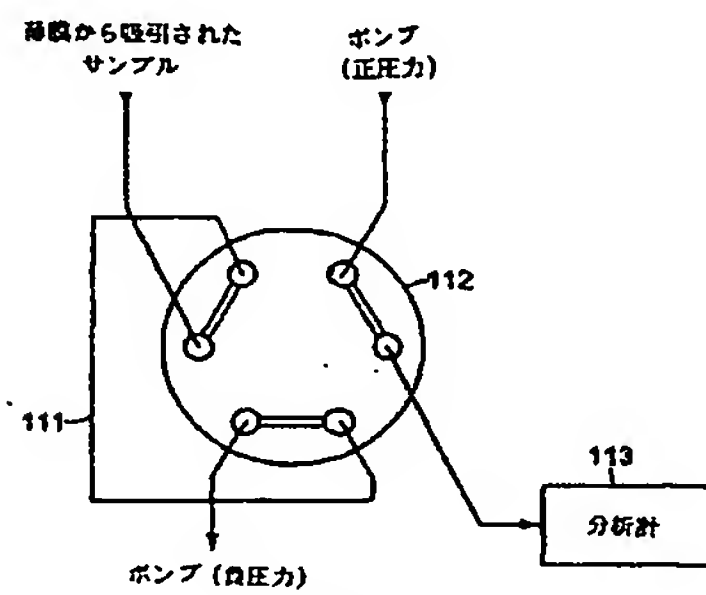


FIG. 10

【図 12】

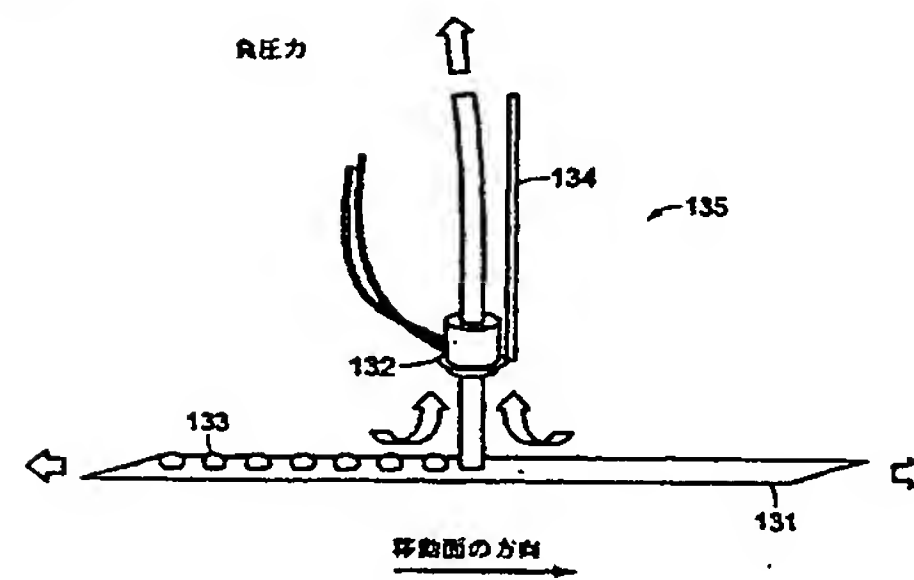


FIG. 12

【図 13】

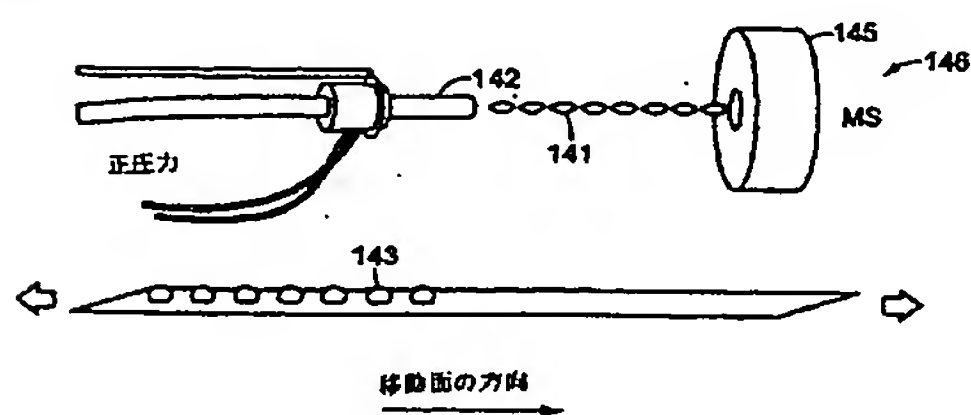


FIG. 13

【図 16】

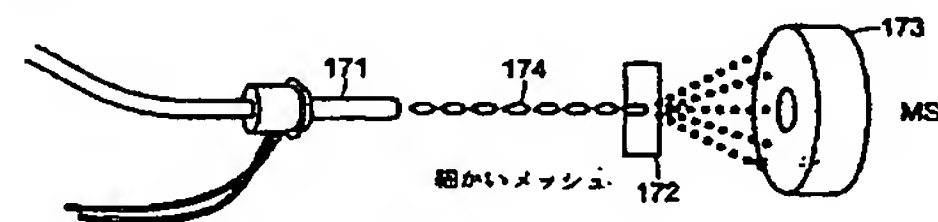


FIG. 16

【図 14】

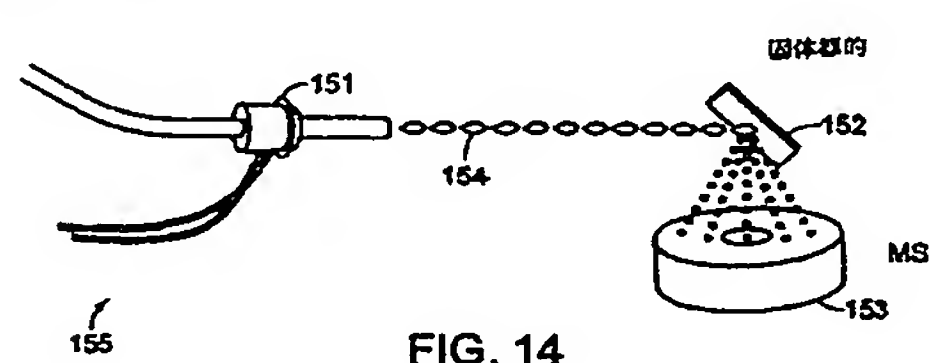


FIG. 14

【図 17】

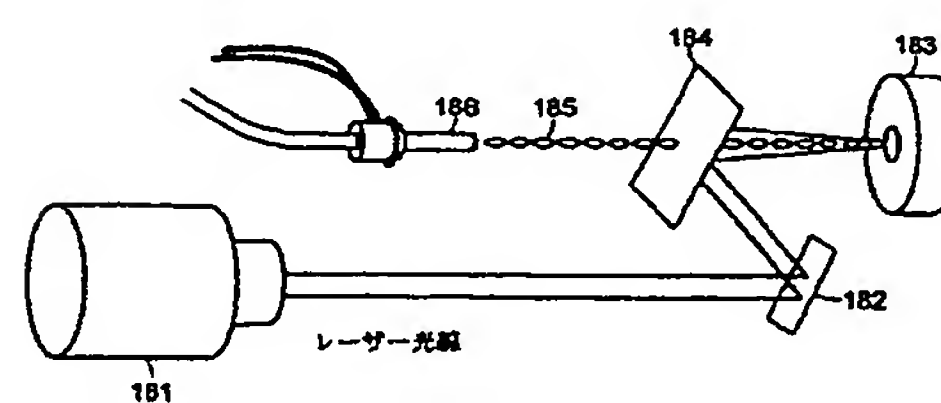


FIG. 17

【図 15】

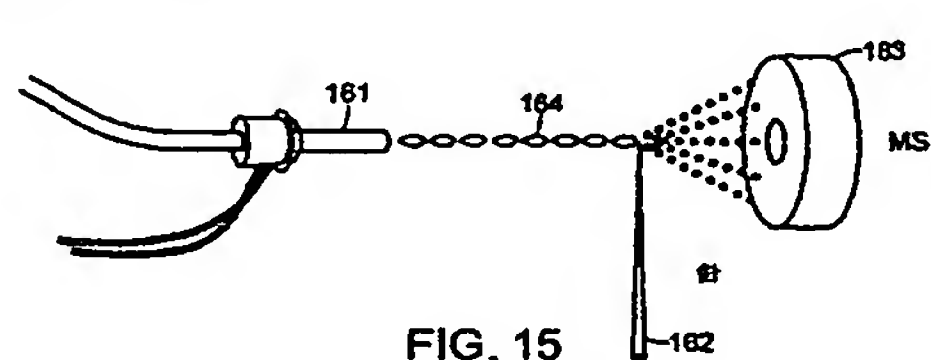


FIG. 15

【図 18】

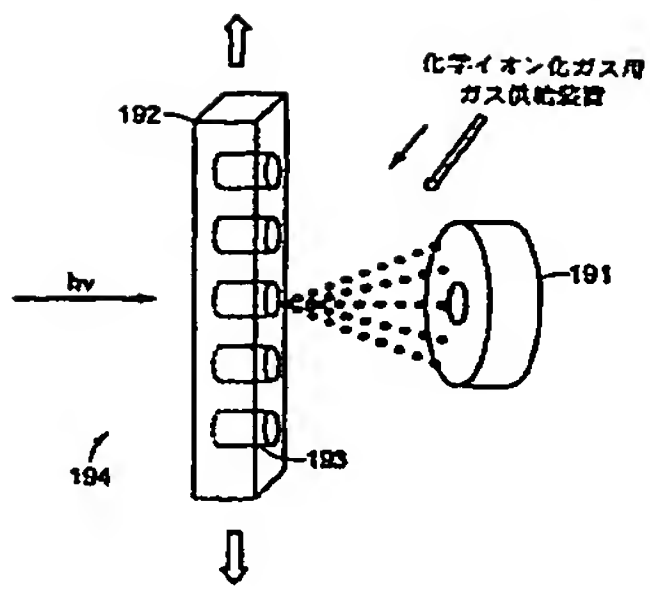


FIG. 18

【図 20】

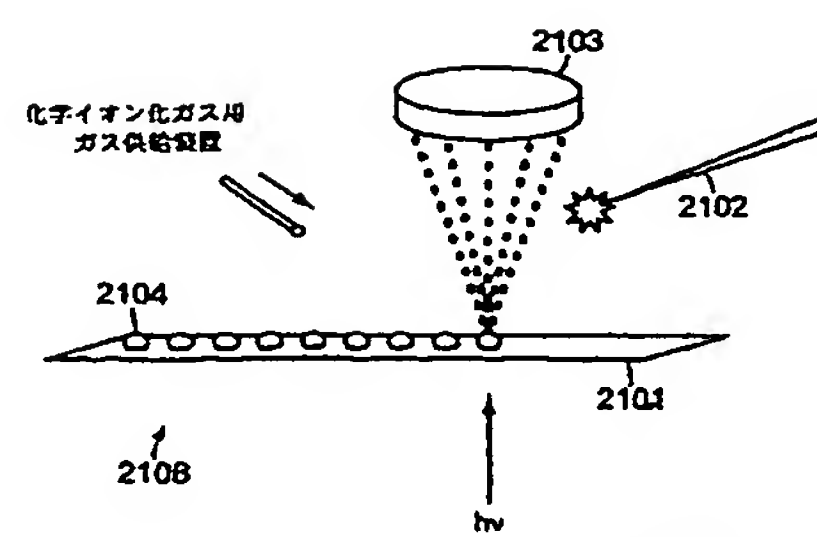


FIG. 20

【図 19】

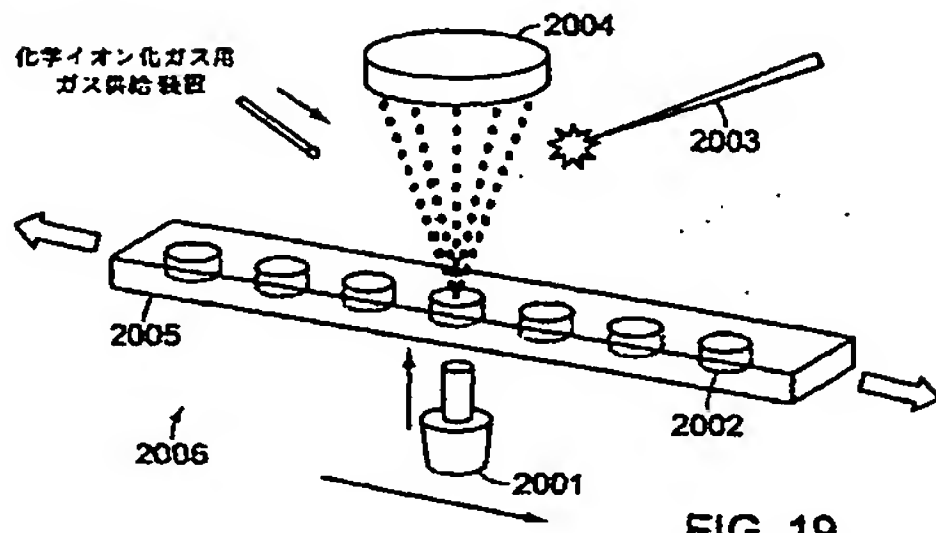


FIG. 19

【図 21】

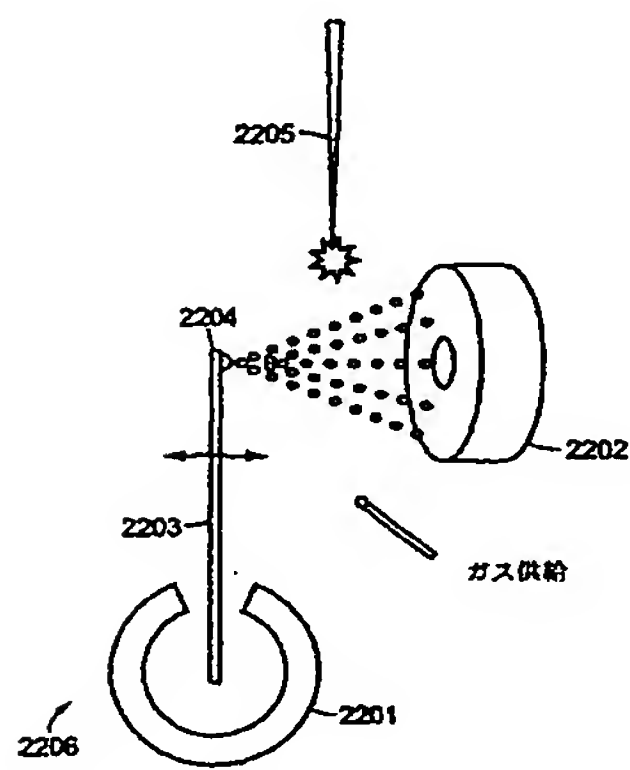


FIG. 21

【図 22】

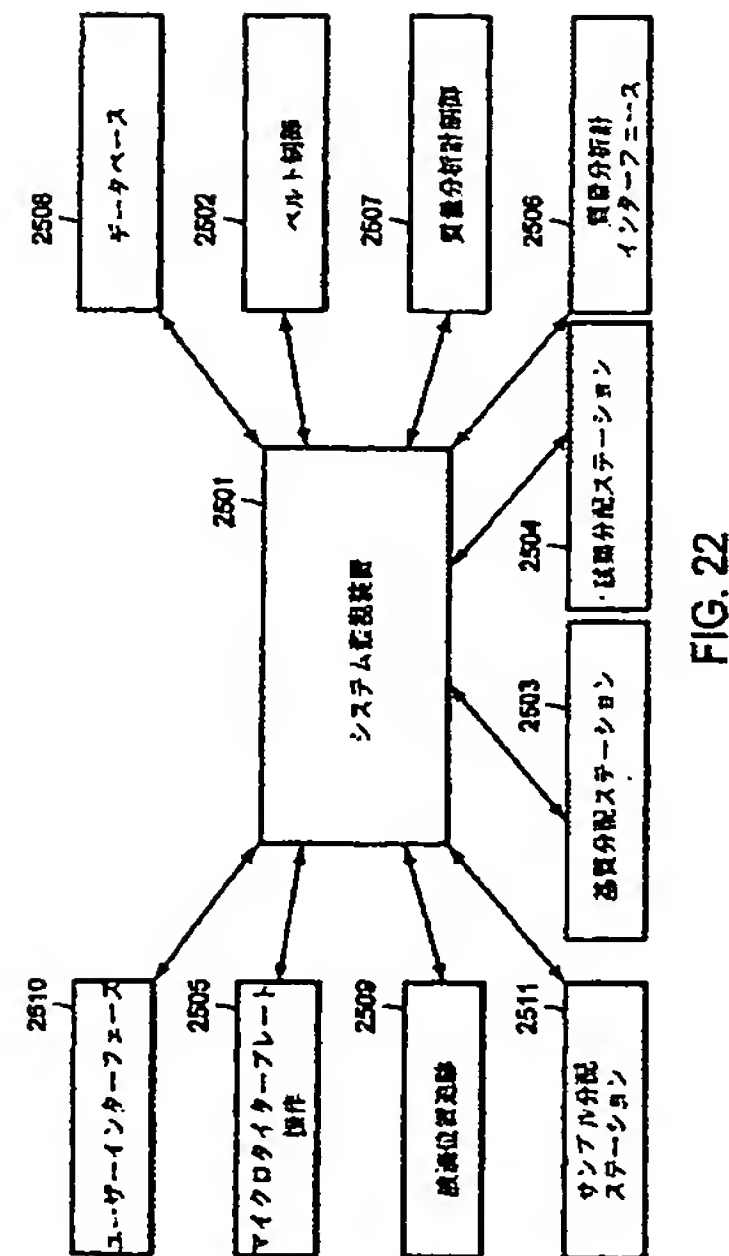


FIG. 22

【図 23】

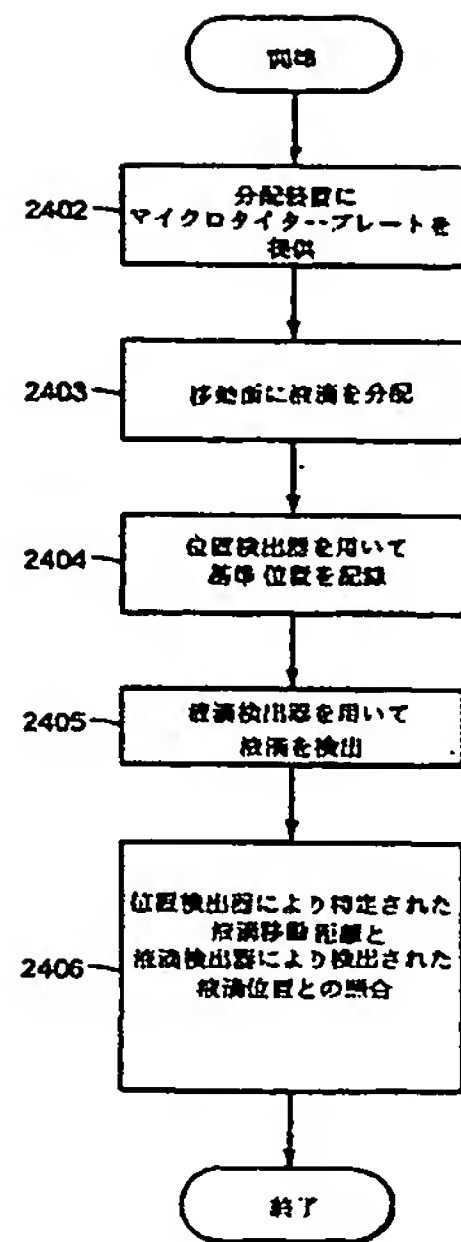


FIG. 23

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 November 2002 (07.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/087764 A1(51) International Patent Classification:
B01L 3/00, B01J 19/00, B01F 13/00

(21) International Application Number: PCT/US02/15961

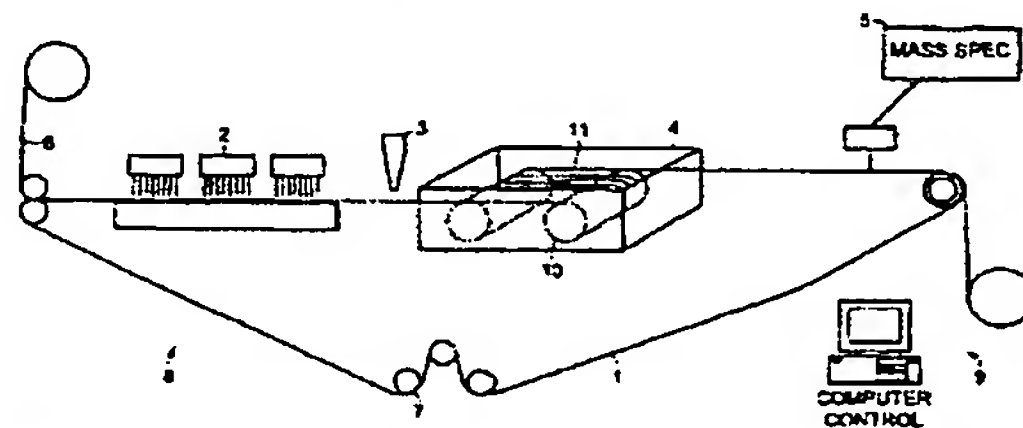
(22) International Filing Date: 17 April 2002 (17.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/842,361 25 April 2001 (25.04.2001) US(71) Applicant: BIOTROVE, INC. [US/US]; 620 Memorial
Drive, Cambridge, MA 02139 (US)(72) Inventors: HESS, Robert; 5 Orchard Street, Arlington,
MA 02474 (US); BRENNAN, Colby; 19 Jersey Street, Mar-
blehead, MA 01945-2413 (US); LINTON, John; 9 Col-
dale Lane, Lincoln, MA 01773 (US); OZBAL, Cem; 13-16
Elm Street, #11, Cambridge, MA 02138 (US); GREEN,
Donald; 235 Mount Auburn Street, Waverown, MA 02472
(US); HUNTER, Ian; 6 Oakdale Lane, Lincoln, MA 01773
(US)(74) Agents: SMOLENSKI, Alexander, J. et al.; Rosenberg
& Sunstein LLP, 125 Summer Street, Boston, MA 02110-
1618 (US)(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, FI, FR, GB, GR, GU,
HK, HN, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NA, NG, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RU, SD, SE,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR,
GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), IAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).Published:
— with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: A SYSTEM AND METHOD FOR HIGH THROUGHPUT PROCESSING OF DROPLETS



(57) Abstract: A method for high throughput processing of a plurality of droplets. The droplets are dispensed onto a moving surface (1) and delayed in a delay line (11) in which the droplets hang from the moving surface for at least a specified minimum period of time. A laminar (6) may be spooled onto the moving surface (1) and each droplet may be dispersed onto the laminar (6). At least one operation is performed on each droplet from the group of operations consisting of mixing, diluting, concentration, heating, cooling, humidifying, filtering, and analyzing. The laminar (6) may then, in certain embodiments, be spooled off the moving surface (1), processed, and reused.

WO 02/087764 A1

WO 02/087764

PCT/US02/11961

A System and Method for High Throughput Processing of Droplets**Technical Field and Background Art**

5 The present invention pertains to a system and method for dispensing, transporting, tracking, and analyzing a massive number of droplets of liquid, where the analyzing may include mass spectrometry and optical interrogation, such as fluorescence spectrometry, Raman spectroscopy, and UV absorption, and for performing microchemical operations on these droplets, the operations including mixing, dilution, 10 concentration, heating, cooling, and filtering.

Chemistry on the micro-scale, involving the reaction and subsequent analysis of quantities of reagents or analytes of order microliters or smaller, is an increasingly important aspect of the development of new substances in the pharmaceutical and other industries (e.g., synthesis and analysis of new conductive polymers, phosphors, 15 superconductors, etc.). Such reaction and analysis must accommodate vast libraries of compounds to be reacted and analyzed under various conditions.

Significant problems associated with current technologies dealing with chemical analysis of vast numbers of compounds (potentially on the order of hundreds of thousands or millions per day) include the problem of tracking and identifying each 20 droplet as it moves through a high throughput processing system. Furthermore, the surface upon which the droplets are dispensed is typically unsuitable or not optimized for high throughput processing of droplets. These surface properties, include, but are not limited, to cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, porosity, chemical interaction, chemical addition, sample information encoding, and tracking. 25 Additionally, the processing of the droplets may necessitate transporting droplets through a controlled environment for large periods of time.

Summary of Invention

In accordance with one embodiment of the invention, a method and system are 30 provided for high throughput processing of a plurality of droplets. The method includes dispensing the plurality of droplets onto a substantially unperforated surface. The surface is moved through a delay line such that each droplet hangs from the surface for at least a period of time, the droplet adhering to the surface by virtue, at least in part, of surface attraction.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

In further related embodiments, the step of dispensing each droplet includes limiting each droplet to a specified volume smaller than one microliter. Each droplet may be dispensed onto the surface while the surface is moving. Motion of the surface may be delayed through a delay line. Delaying the motion may include moving the surface via a pulley system, or moving the surface around a drum. Delaying the motion may include hanging each droplet beneath the surface, exposing each droplet to a controlled environment, and analyzing a characteristic of each droplet.

In accordance with another embodiment of the invention, a method and system for high throughput processing of a plurality of droplets includes dispensing each droplet onto a moving surface and tracking each droplet's position. The moving surface may move continuously or in a discontinuous start/stop action. One or more microtiter plates may be provided to a microtiter plate handling system. Data is provided that identifies each microtiter plate's position to the microtiter plate handling system. The microtiter plate handling system is then commanded to retrieve a particular microtiter plate, the particular plate presented by the microtiter plate handling system for dispensing. Each droplet's position may be measured and recorded on the moving surface using a position sensor, such that each droplet is associated with a fiducial position on the moving surface. The position sensor may be a rotary encoder. Each droplet's position on the moving surface may be measured and recorded at substantially the same time each droplet is dispensed onto the moving surface. Each droplet's position may be saved in random-access memory. Each droplet may be detected using a drop sensor, the drop sensor at a known position relative to the position sensor. The known position is then verified with each droplet's position based on the fiducial position and position information obtained from the position sensor at each droplet's time of detection. The drop sensor may be located at an interface to an analyzer, substrate station, or a reactant station. A failure may be recorded if the known position does not correspond to each droplet's position based on the fiducial position and position information obtained from the position sensor at time of detection. A particular droplet may be dispensed onto the moving surface with known analytical properties. The particular droplet's position and identity can then be verified by analyzing the particular droplet at a known position relative to the fiducial position so as to obtain analyzed properties; comparing the particular droplet's analyzed properties with the particular droplet's known analytical properties; and comparing the known position against the particular droplet's position as derived from the position sensor.

WO 01/037164

PCT/US02/11961

In additional related embodiments, each droplet may be subjected to a controlled environment, which may include hanging the droplet from the moving surface for at least a specified minimum period of time, the droplet adhering to the moving surface through, at least in part, surface attraction. Each droplet may be transported, via the moving surface, through an environmentally controlled delay line.

In other related embodiments, at least one operation may be performed on each droplet from the group of operations consisting of mixing, diluting, concentrating, filtering, and analyzing. Analyzing may include performing at least one operation from the group of operations consisting of optical interrogation and mass spectrometry. Optical interrogation may include at least one of fluorescence spectrometry, Raman spectroscopy and UV absorption. Analyzing the content of each droplet may include aspirating each droplet into a dispensing unit and presenting each droplet for analysis via the dispensing unit. Each droplet may be presented to a mass spectrometer and a characteristic of each droplet determined by means of mass spectrometry. Analyzing a characteristic of each droplet may include heating each droplet, or applying a pneumatic or explosive force to each droplet, so as to form an atomized spray and determining a characteristic each droplet by means of mass spectrometry. Each droplet may be vibrated so as to cause atomization, whereupon a characteristic of each droplet can be determined by means of mass spectrometry. Vibrating the droplet may include focusing a pulsed laser onto the surface or backside of the surface in a proximity of each droplet, utilizing acoustic waves, or mechanically vibrating the surface. A voltage to the surface onto which each droplet is deposited may be applied to assist in the formation of atomized spray.

In further related embodiments, the moving surface may be a conveyor belt, fiber, or timing belt. The moving surface may be unperforated. A laminate may be applied to the moving surface prior to dispensing each droplet onto the moving surface. In various embodiments, the laminate is spooled onto the moving surface, whereupon at least one operation may be performed on each droplet. The laminate may then be spooled off of the moving surface. At least one surface property of the laminate may be customized from the group of surface properties consisting of cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, porosity, chemical interaction, chemical addition, sample information encoding, and tracking. Each droplet may have a specified volume smaller than one microliter.

WO 01/03776A

PCT/US02/11961

In another embodiment of the invention, a method and system of high throughput processing of a plurality of droplets includes hanging each droplet from a dispenser. Each droplet is brought into momentary contact with a moving surface having a probe, such that each droplet is deposited onto the probe through surface attraction. An
5 alternating current is applied to the probe so as to cause the probe to vibrate such that each droplet is atomized and a characteristic of each droplet analyzed.

In yet another embodiment of the invention, a method and system of high throughput processing of a plurality of droplets includes dispensing each droplet into an enclosed volume, the enclosed volume having an exit channel, the enclosed volume
10 incorporated into a moving conveyor. Each droplet is heated in the enclosed volume such that the expansion of the droplet causes it to be ejected through the exit channel in the form of an atomized spray. The characteristics of the atomized spray are then analyzed by means of mass spectrometry.

In another embodiment of the invention, a method and system for high
15 throughput screening of a plurality of droplets includes spooling a laminate onto a moving surface. Each droplet is dispensed onto the laminate. At least one operation is performed on each droplet from the group of operations consisting of mixing, diluting, concentration, heating, cooling, humidifying, filtering, and analyzing. The laminate may then be spooled off the moving surface.

In related embodiments, the step of spooling may include depositing the laminate onto a conveyor belt. The method and system may further include cleaning the laminate and repeating the steps of spooling the laminate onto the moving surface, dispensing, performing on each droplet at least one operation, and spooling the laminate off the moving surface. The laminate may be disposed of after use. At least one surface
20 property of the laminate may be customized from the group of surface properties consisting of cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, porosity, chemical interaction, chemical addition, sample information encoding, and tracking. The laminate may be magnetic and the droplet may include magnetized particles. Each droplet may be to a controlled environment. At least one droplet in the controlled
25 environment may hang from the laminate for at least a specified minimum period of time, the droplet adhering to the laminate through, at least in part, surface tension. Each droplet on the laminate may be transported, by virtue of motion of the movable surface, through an environmentally controlled delay line prior to performing the at least one operation on each droplet. The moving surface may be a timing belt. The moving
30

WO 02/037764

PCT/US02/11961

surface may move continuously or in a discontinuous start/stop action. The laminate surface may be unperforated. Analyzing may include performing at least one operation from the group of operations consisting of optical interrogation and mass spectrometry. Optical interrogation may include applying at least one of fluorescence spectrometry, Raman spectroscopy and UV absorption. Analyzing may also include hanging each droplet from the laminate for at least some period of time, the droplet adhering to the laminate through, at least in part, surface tension. Each droplet may be tracked on the moving surface.

In yet another embodiment of the invention, a method and system for high throughput processing of a plurality of droplets includes dispensing a plurality of droplets onto a substantially unperforated surface. The surface is then moved through a delay line such that each droplet hangs from the surface for at least a period of time, wherein the force acting to counter gravity is predominantly non-shearing.

Brief Description of the Drawings

The invention will be more readily understood by reference to the following description, taken with the accompanying drawings, in which:

Fig. 1 is a schematic of a high throughput screening system according to one embodiment of the present invention;

Fig. 2 is a schematic of a wound tape with through holes in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 3 is a schematic of a system for dispensing droplets on a tape with through holes in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 4 is a schematic of a system for transferring fluid from a pin array to through holes on a wound tape in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 5 is a schematic of a front view of a syringe bank in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 6 is a schematic of a side view of a syringe bank in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 7 is a schematic of a top view of a syringe bank in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 8 is a schematic showing a humidification scheme for droplets on a moving surface in accordance with one embodiment of the present invention;

WO 02/037764

PCT/US02/11961

Fig. 9 is a schematic of a valve assembly that removes the sample to be interrogated from the moving surface by aspiration in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 10 is a schematic of the valve assembly of fig. 10 when the sample is being aspirated in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 11 is a schematic of the valve assembly of fig. 10 when the sample is being presented for mass spectrometry in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 12 is a schematic of a piezo-electric unit assembly that removes the sample to be interrogated from the moving surface by aspiration in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 13 is a schematic of a piezo-electric unit assembly dispensing a sample in a stream of very small droplets towards the inlet of a mass spectrometer in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 14 is a schematic of a piezo-electric unit assembly dispensing a sample in the form of a stream of micro-droplets to a surface proximal to the inlet surface of a mass spectrometer in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 15 is a schematic of a piezo-electric unit assembly dispensing a sample in the form of a high speed stream of micro-droplets at the point of a sharp pin or needle towards the inlet of a mass spectrometer in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 16 is a schematic of a piezo-electric unit assembly dispensing a sample in the form of a high speed stream of micro-droplets at a fine mesh towards the inlet of a mass spectrometer in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 17 is a schematic of a piezo-electric assembly dispensing a sample in the form of a high speed stream of micro-droplets at a hole in a parabolic mirror towards the inlet of a mass spectrometer, the stream being collinear with a light beam from a laser, in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 18 is a schematic of a system for rapidly heating samples on a moving surface so as to cause atomization in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 19 is a schematic of a system for forcibly ejecting a sample from a moving surface in accordance with one embodiment of the present invention;

WO 02/037764

PCT/US02/11961

Fig. 20 is a schematic of a system for rapidly vibrating samples on a moving surface so as to cause atomization in accordance with one embodiment of the present invention;

Fig. 21 is a schematic of a system for rapidly vibrating samples on a moving surface so as to cause atomization using a vibrating probe, in accordance with one embodiment of the invention;

Fig. 22 is a block diagram of a high throughput processing system architecture in accordance with one embodiment of the invention; and

Fig. 23 is a flowchart for tracking a droplet in accordance with one embodiment of the invention.

Detailed Description of Specific Embodiments

Various methods and systems for the high throughput processing of a plurality of droplets are presented. A droplet may be referred to herein and in the appended claims as a "microdroplet" or a "sample," and may include droplets containing living cells, such as yeast cells, for example, and may, more particularly, include droplets carrying a single living cell per droplet.

Fig. 1 is a schematic of a high throughput processing system 8 according to one embodiment of the invention. The system includes a moving surface 1, a compound reformatter 2, a reagent addition station 3, an environmental delay chamber 4, computer control 9, and at least one analyzer, such as a mass spectrometer 5, for example. Each of these elements in the system will now be covered in detail.

The Moving Surface

As shown in Fig. 1, moving surface 1 connects various components of the high throughput screening system 8 together. Moving surface 1 may be a belt, tape, conveyor, or web, which, while used interchangeably throughout this document, may advantageously be chosen for particular applications. While the moving surface 1 may simply act as a transport mechanism, in preferred embodiments of the invention, the moving surface 1 also plays an active part in the assay physics or chemistry, such as binding, separation, or filtration. The moving surface 1 may be a simple one-layer film that is driven by friction, or it can be a multilayer composite with a surface specifically designed for a specified assay to be performed. Additionally, moving surface 1 can take the form of a fiber. In a preferred embodiment of the invention, moving surface 1 is similar to a timing belt with teeth for engagement by a sprocket such that accurate and

WO 02/037764

PCT/US02/11961

robust positioning of the belt is facilitated. Moving surface 1 may move continuously, or with a discontinuous start/stop action.

While moving surface 1 may be of fixed length, being unwound from an unwind station as required, and with splices employed when more length is required, moving surface 1 may also be joined end to end, as shown in Fig. 1. In this manner, splices are not required when additional length is needed, and uniform tensioning is facilitated.

In order to provide a surface that is optimized for the assay in question, in various embodiments of the invention moving surface 1 is designed such that the top surface is physically, chemically, or biologically active. Alternatively, the surface can be prepared online, such as by corona treatment.

In a preferred embodiment of the invention, a laminate 6, which may be a tape, is applied to the moving surface 1. Laminate 6 may be permanently bonded to moving surface 1. Alternatively, laminate 6 may be attached temporarily to the moving surface 1 for removal at a later time. In a preferred embodiment, as shown in Fig. 1, a tape 6 is spooled to the top surface of a moving belt 1, and removed and rewound after analysis is complete. In this manner, a new assay surface can be applied and removed after use. After removal, the laminate may either be cleaned and reused, or disposed of. This may be advantageous for several reasons, including, but not limited to, allowing the top surface of moving surface 1 to be easily and quickly customized for each assay performed. To remove any static charge build up on the moving surface during the lamination process, which may cause droplets dispensed from a syringe bank 2 to jump instead of being dispensing in a desired pattern, an antistatic gun or ionizer may be used. One such ionizer ionizes the air using alpha particles, for example. In preferred embodiments of the invention, the ionizer is placed in proximity to the belt, after the lamination and before the dispensing stations.

Laminate 6 can be customized for numerous surface properties (as can the moving surface 1 if no laminate is applied). These properties include, but are not limited to, cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, separation, porosity, chemical addition and interaction, sample information encoding and tracking, and the addition of surface features.

Cleanliness and Biocompatibility

Surface cleanliness and biocompatibility are critical for assay quality. Laminate 6 may include a biocompatible surface such as, but not limited to, Teflon, polypropylene, or polyethylene. Furthermore, the surface of laminate 6 can be such that

WO 02/037764

PCT/US02/11961

it is easily washable after application. This is important if the active face of laminate 6 is contaminated as received or if it is to be recycled through the assay system.

Surface Energy

In accordance with various embodiments of the invention, the surface of laminate 6 is chosen to have a low surface energy to localize the aqueous sample drops and minimize spreading, or a high surface energy to maximize spreading and contact with the tape. 'Surface energy,' in this context, refers to wettability.

Additionally, the surface of laminate 6 may have a uniform surface energy, or a pattern of surface energies such as hydrophilic spots on a hydrophobic background that serves to promote drop adhesion as well as minimize drop migration. This pattern can be pre-existing on the surface of the laminate 6, or applied to the surface inline, such as by lamination or by localized corona discharge devices. Applying the pattern inline obviates the need for pre-registering the laminate 6 with the drop placement, as the surface energy pattern is applied in a pattern registered with the drop dispensing.

Binding

The surface of the laminate 6 may be prepared, either uniformly or spatially distributed, with a surface that binds, selectively or non-selectively, to molecules in the assay sample. In this manner, heterogeneous processes such as washing or Fluorescence In-Situ Hybridization (FISH) can be performed. For example, washing can be accomplished by passing the laminate 6 through a wash bath and removing the unbound components of the droplet. Sample coatings that can be used and that are known in the art include streptavidin and biotin.

Separation

In various embodiments of the invention, laminate 6 is magnetic, either by being magnetic material or by passing over a magnet, to allow the use of magnetic bio-separation beads or other devices. The beads can be added to the droplet to bind molecules of interest, which then attach to the laminate through magnetic interaction. The droplet can then be washed, in a bath or otherwise, with the beads and molecules of interest still fastened to their original location on laminate 6. The use of a flexible magnetic strip may be advantageously used as a magnetic surface for laminate 6. The strip is made up of tiny individual magnets dispersed in a polymeric binder. This provides magnetic flux gradients that capture the beads in place, whereas a uniformly magnetized surface would capture the beads but allow them to migrate on the surface across the uniform magnetic field. The flexible magnetic strip may be permanently

WO 01/037764

PCT/US02/11961

magnetized, such as the "refrigerator magnet" type strip, or be temporarily magnetized, such as high quality metal particle recording media. The flexible magnetic strip also has the advantage that sample information can be written next to the sample droplet on the tape for later identification or to facilitate analysis.

5 *Porosity*

In another embodiment of the invention, either the entire surface, or part of laminate 6 is made porous. This increases the contact area of the droplet with the derivatized surface, so as to minimize the exposure the droplet has with the atmosphere, or for filtration. The pores can be through the depth of the tape, or only a fraction thereof. The pores can be isotropic or anisotropic. In one embodiment of the invention, 10 the pores of laminate 6 are oriented perpendicular to the surface and travel only a fraction of the film thickness. This allows sample penetration beneath the surface while minimizing sample spreading.

Chemical Addition

15 In accordance with one embodiment of the invention, the surface of the laminate 6 can be prepared uniformly or in a spatially patterned manner with one or more chemicals designed to participate either chemically or physically in the assay.

For example, laminate 6 can be coated with a surfactant such that upon addition of the sample, the surfactant diffuses to the surface of the sample drop to help retard 20 evaporation. Suitable materials for this example include, but are not limited to, fatty acids and fatty alcohols such as dodecanol.

Other examples include, but are not limited to, coating laminate 6 with a MALDI matrix to enable the ionization of the sample components or their reaction products, or coating laminate 6 with ion-exchange resin or with affinity-labeled sepharose beads.

25 *Surface Features*

The surface of the laminate 6 may incorporate surface features such as cups or indentations, tube holders, holes, and funnels. Another laminate 6 may also be applied to the surface, in particular, a surface with cups, to act as a lid to prevent sample contamination and provide environmental control.

30 An efficient high throughput screening system 8 requires physical operations to be performed both in a serial (time sequential) and parallel manner. As is known in the art, a two-dimensional array of through holes can be rapidly loaded in parallel by dipping the array into a bulk solution. Additionally, reactions can be initiated in parallel by stacking two co-registered through-hole arrays one on top of the other. However, the

WO 01087764

PCT/US02/11961

loading and removal of fluids from different through holes in the array is fundamentally a serial process, and the time required to accelerate and de-accelerate a through hole array relative to a dispensing or aspirating tube requires an undue amount of time. Accordingly, moving surface 1 may advantageously take the form of a two-dimensional array when wound, and a one-dimensional array when unwound. Fluids can then be dispensed or removed from the one-dimensional array in a time-sequential (serial) manner, and when desired, the one-dimension array can be reconfigured into a two dimensional array for storage or to conduct parallel operations, such as dip loading, mixing, and optical-based read-out. Additional serial operations, include, but are not limited to, interfacing to an inherently serial analyzer (e.g. mass spectrometer) or interfacing to a compound library stored in microtiter plates.

In accordance with one embodiment of the invention, moving surface 1 and/or laminate 6 (hereinafter laminate shall be used for this embodiment) can be wound, as a spiral for example, and unwound, acting as an improved microtiter plate. Laminate 6 may be, but is not limited to, a tape, fiber, or belt. The laminate 31 includes through holes 33 perpendicular to its width, which serve as containers to hold sub-microtiter volumes of fluid, as shown in Fig. 2. Through holes 33 may be machined into the surface, (for example formed from the surface geometry itself, or capillary tubes may be attached at intervals along the length of the surface. Through hole containers 33 are preferably at equally spaced intervals along the length of the surface. Laminate 31 may be wound such that the through holes 33 are perpendicular to the plane of the tape and the through-holes 33 form a known geometric pattern. In a preferred embodiment the through-hole 33 center-to-center spacing is an integral multiple of the well-to-well spacing in a 96-, 384- or 1536-well microtiter plate. Compounds stored as fluids in a microtiter plate are transferred into through-holes 33 by a bank of syringes having a center-to-center spacing an integral multiple of the well spacing in the plate. As shown in Fig. 3, the laminate 41 is unwound and passed beneath the syringe dispensing head 42, whereupon known amounts of fluid are dispensed into each through-hole 43 and laminate 41 is advanced. With two syringe banks and simple automation, fluids can be transferred and loaded into laminate 41 through holes 43 at a rate exceeding one compound per second. Instead of syringes, pins or quills may also be used for the fluid transfer. After fluid loading, laminate 41 may be spooled in a temperature and humidity-controlled chamber to minimize evaporation of the loaded fluids. The high

WO 02/037764

PCT/US02/11961

aspect ratio of through-holes 43 serves to slow fluid loss from evaporation because of the small surface area-to-volume ratio.

As shown in Fig. 4, once a compound library is loaded, a two-dimensional array of pins 51 having the same two-dimensional geometry and center-to-center spacing of the through-holes 52 may be dip loaded with reagent, co-registered with respect to the laminate through-hole array 53 and brought into proximity of through-holes 52 such that fluids are transferred from the pins to through-hole 52. In this manner, reagents are loaded and reactions initiated simultaneously in a massively parallel manner. Cells may also be placed in the through holes and cell-based assays performed. The laminate through-hole array 53 may be placed in a temperature and humidity-controlled environment for a prescribed length of time after which a stop reagent is added to through-holes 52 in a manner similar to the addition of the reaction reagents. The laminate through-hole array 53 is unwound and the reaction products in each through-hole 52 are sampled and analyzed, for example, by being injected sequentially into a mass spectrometer for analysis. Additionally, if the assay read-out is optical-based then each through-hole 52 is optically analyzed in parallel (i.e. imaged) and then read-out sequentially with the mass spectrometer.

The Compound Reformatter

In accordance with one embodiment of the invention, the library compounds to be screened are reformatted from the plates to the surface of the moving surface by a compound reformatter 2, as shown in Fig. 1. Reformatter 2 may include a robotic arm that selects a plate from a storage system and places it within access of the moving surface 1 in a defined location. A microsyringe or a bank of microsyringes on a xyz stage transfers a sample compound from a well to the surface of the tape 6. In addition to microsyringes, piezo or bubble jet heads, quills or pins may be used to transfer samples to the tape. Repeating this operation results in an array of drops on the moving tape 6. Because the rate of movement of the tape 6 and/or its position is accurately known, the position and identification of the drop is known, and subsequent reagent additions and analysis can be performed on specific drops later in the high throughput process. The drops are spatially isolated from each other on the tape so that no cross contamination can occur. Preferably, the drops are one microliter or less to minimize compound usage and so that surface tension forces exceed gravitational forces and the drops stick to the tape 6 regardless of its orientation.

WO 02/037764

PCT/US02/11961

In a preferred embodiment of the invention, a bank of microsyringes is used instead of one microsyringe. For example, 8 or 12 microsyringes in a row with 9mm tip-to-tip spacing in a bank can be used to facilitate transfer from commercial 96 and 384-well microtiter plates. A multipipettor approach may be advantageously utilized because it creates time between dispensings that can be used for washing the pipettes and transporting the microtiter plates.

Figs. 5, 6, and 7 show a front view, side view, and top view, respectively, of a syringe bank system 61 in accordance with one embodiment of the invention. A flexible coupling 62 or linkage transmits torque to the plunger drive gear 63, allowing the torque source, which may be a stepper or servo motor, to be remotely mounted. This greatly reduces the mass of the syringe bank assembly 64 when compared to a design that incorporates the motor on-board. Consequently, the overall assembly has little inertia relative to current designs and therefore requires less power to accelerate when attached to a positioning system. Greater accelerations can also be achieved for a given amount of applied force.

In various embodiments of the invention, a rack and pinion gearing 63 system is used to transform the rotary motion supplied to the syringe assembly 64 by the motor and coupling into a linear motion, which would then drive the syringe plungers in and out. To combat backlash error a pair of racks attached to the plunger assembly 65 may be used. By mounting the rack gear pieces 66 slightly translated in the direction of their length with respect to each other backlash between the drive pinion 63 and plunger rack 66 may be 'taken up' at assembly time.

An alternative gearing scheme could be incorporated such as a worm gear driving a threaded rod. The plunger bar 65 would be driven by either threading the rod through a part of the plunger assembly or rigidly attaching the threaded rod to the plunger assembly 65 and threading the rod through the center of the worm gear. Either scheme requires mechanically constraining the plunger assembly to vertical translations. A worm gear configuration allows for a higher over all gear ratio to be achieved between the drive system 63 and the plunger assembly 64. It also has the virtue of being un-back drivable, that is, the plunger assembly 64 would be self-locking and no torque would be required to hold the plunger assembly 64 in place.

In other embodiments of the invention, a rotary encoder 68 that is controlled externally 67 is attached to the drive gear axis 63 that drives the plunger assembly 64. By using rotary encoder 68, precise metering of the fluid can be achieved as it dispensed

WO 02/037164

PCT/US02/11961

from the syringes. Additionally, a connector bar 69 may be used to position the syringe bank system 61, as shown in fig. 6.

The syringe bank component is modularized such that one may choose various methods of translating the syringe bank from the microtiter plates to the laminate. One possible configuration would be a 2-axis gantry that allows precise positioning in a plane. Additionally, in various embodiments of the invention, two syringe banks on a gantry could be utilized such that one bank could be collecting samples from a plate and dispensing while the other bank is being washed.

Reagent Addition Station(s)

In accordance with one embodiment of the invention, one or more reagent addition stations 3, as shown in fig. 1, can be placed anywhere along the moving surface 1, but are typically placed downline of the Compound Reformatter 2. Reagents may consist of buffers, reactant, substrates, beads, solids, slurries or gels. The reagents may be dispensed in drops by coordinating the timing of the dispensing with control of the moving surface 1 such that they are added to the same positions as other drops, thus causing reagents to mix and form a single, larger drop. Mixing occurs while each drop-holding domain remains spatially isolated from one another, each drop being a separate assay reaction. Reagent addition station(s) 3 may consist of a single microsyringe, an array of microsyringes as described above, or a piezo dispensing head that has a reservoir of reagent.

In various embodiments of the invention, a solid-phase synthesis is performed on laminate 6. Analysis of desired properties can then be performed immediately, or laminate 6 may be rolled up and stored as a spool or cassette. Typically, to perform solid phase synthesis, a linker molecule is strongly attached to a solid support and presents a potentially reactive species to a reagent containing liquid that is contacted with the solid support. The linker may be attached directly to laminate 6, to pores in laminate 6, or to particles or gels attached to laminate 6. As laminate 6 advances past various dispensing stations, reagents may be added to accomplish chemical synthesis. If each station is capable of dispensing more than one type of reagent, a combinatorial synthesis may be accomplished. Such a combinatorial synthesis would be under control of a computer 9 that would create the pattern of chemical additions to create a useful chemical diversity. Reagents that may be added include any reagents typically used in a chemical synthesis including, but not limited to: monomers, catalysts, activators, blocking agents, de-blocking agents or polymers. Standard methods of synthesis of

WO 02/037764

PCT/US02/11961

biopolymers such as peptides, nucleic acids and carbohydrates may be used. After synthesis, the product may be liberated from the surface of laminate 6 or other support by standard means such as the use of a chemically or photolabile linker. The properties of molecules synthesized may be determined by the output of functional assays

5 performed directly on laminate 6.

Additionally, many types of chemical assays require sample preparation and cleanup prior to chemical analysis. This cleanup can range from relatively simple operations such as desalting or complex procedures such as the removal of contaminants, impurities, or excess reagents. A common method for sample clean up and preparation is the use of solid-liquid extraction using an insoluble matrix with appropriate chemistry. Types of insoluble matrices may include beads or gels of an insoluble material such as sepharose, silica, cellulose, or polymeric matrices. The insoluble phases may or may not have a surface coating that may be of hydrophobic, hydrophilic, or ionic character depending on the necessary application. Additionally, 10 the insoluble matrix may be conjugated to or incorporate a paramagnetic particle (eg: iron oxide). In accordance with one embodiment of the invention, sample clean-up and preparation prior to or as part of a chemical reaction or analysis is performed on laminate 6. The appropriate insoluble matrix is added to the sample at one or more positions along the surface of laminate 6 in the form of a slurry or suspension. Sample 20 impurities such as salts or other contaminants will then selectively bind to the insoluble matrix. In various embodiments of the invention, the impurities can be removed from the sample by allowing the matrix to settle onto laminate 6 while the liquid phase is interrogated with spectroscopic or spectrometric chemical analysis. Alternatively, the insoluble phase is conjugated to a paramagnetic bead that can then be selectively 25 removed from the sample with the application of a magnetic field. In another embodiment of the invention, the sample of interest selectively binds the insoluble phase that incorporates a paramagnetic particle, while salts or impurities remain in the liquid phase. The insoluble phase with the adsorbed sample can be immobilized to laminate 6 with the application of a magnetic field. The liquid phase containing salts or 30 contaminants can then be aspirated off of laminate 6 and the sample can be washed with an appropriate buffer or chemical. Finally, the sample can be desorbed from the immobilized matrix with the addition of yet another buffer of the appropriate type. Desorption of the sample from the insoluble matrix may include the addition of a variety

WO 01/087764

PCT/US02/11961

of organic solvents or buffers with appropriate ionic strength, heating or cooling the sample, photochemistry, electrochemistry, or combinations of these methods.

Environmental/Delay Line/Incubation Chamber and Evaporation Control

In accordance with another embodiment of the invention, the droplet may be
 5 transported, via the moving surface/laminate, through a controlled environment prior to analysis, as shown in Fig. 1. In various embodiments of the invention, the environmental chamber 2 includes an environmentally controlled delay line 11, in order to allow various reactions being performed on the moving surface a given length of time before being assayed. The controlled delay line 11 may include an enclosed pulley
 10 system 10, such that the moving surface 1 travels back and forth in the environmental chamber 2. Alternatively, the controlled delay line 11 may include a drum that rotates, such that the moving surface 1 travels around the drum in the environmental chamber. The advantage of a delay line 11 comprising a pulley system or drum is that the delay line becomes much more compact than if it were implemented in a linear, elongated
 15 conformation. In various embodiments of the invention, the system requires that the drop be held at least in part by surface tension while it hangs for at least some specified period of time at various angles, such as beneath the surface or on its side, during the time it spends on the pulley or drum. In an alternate embodiment, a pulley system is wound such that the belt traverses a path that is horizontal with the pulleys rotating
 20 around a vertical axis and the droplets are suspended on the top or bottom of the belt or laminate. In this case, the droplet will tend to slide due to momentum at each turn of the pulley system. Another embodiment includes moving the surface in a spiral configuration, such that the droplets never hang, again momentum becomes an issue. In each of these embodiments, the parameters of droplet size and the energy of the surface
 25 interaction between the droplet and the surface of the tape or laminated tape must be chosen such that the droplet is not lost due to gravity and/or momentum. The interaction energy is determined by the material chosen for the surface and the chemical components of the droplet. The droplets may be allowed to slide slightly while being suspended from the side, but not so much that sliding would cause mixing of two or
 30 more drops, unless such mixing was desired. If droplets slide slightly during their vertical motion on a drum or pulley system, they will tend to slide an equal amount in the opposite direction on the next half turn of the pulley or drum, thus putting them approximately back where they began prior to the first instance of sliding.

WO 01/037764

PCT/US02/11961

Due to the propensity of aqueous microdroplets to evaporate, resulting in changes in concentration of analytes and reagents, various measures may be implemented to limit evaporation. At the same time, temperature must be controlled for consistent and optimal chemical, biochemical or biological reactions.

5 One means of preventing evaporative loss is to keep those parts of laminate 6 that contain desired microdroplets in a humidified environment, since drops having fluid volumes several microliters or less evaporate rapidly when in a low humidity environment. The relative humidity necessary depends on the size of the microdroplets and the incubation time for the assay, but can be greater than 95%. Humid air may be
10 actively pumped into a substantially sealed environment surrounding the moving surface. A water reservoir may also be placed inside of the sealed environment. Temperature may be controlled by heating either the air in the sealed environment, the moving surface 1 and/or laminate 6 itself, or the water vapor being pumped in. Heat may be applied by various means including resistive heating, infrared light, or
15 microwave radiation.

In accordance with one embodiment of the invention, a method to maintain a high humidity environment during droplet transport takes advantage of a mechanical guide that laterally constrains the belt, as shown in Fig. 8. The belt 94 moves on a support block 95 fits in a groove whose depth is approximately three-quarters the belt
20 thickness. An enclosure 93 consisting of a metal plate with a machined groove fits on top enclosing a volume through which a droplet 91 on the belt's 94 surface is moved. To prevent drop evaporation during transport, the enclosed volume needs to be kept at a constant and high humidity. The groove through which belt 94 moves is partially filled with water 92. As water 92 evaporates, the water vapor fills the enclosure volume to
25 keep the relative humidity high and constant. Water 92 can be readily injected at one end and transported the length of the groove by the relative friction between belt 94 and water 92 and the mechanical action of the transverse grooves on the bottom side of belt 94.

In another embodiment of the invention, the rate of evaporation is reduced by
30 coating the droplets with a substance to limit evaporation. For example, by adding dodecanol or a similar surfactant, a hydrophobic barrier is formed on the outside of the drop to prevent evaporation.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

In alternative embodiments of the invention, certain reagents that are extremely hydrophilic may be added to the droplet to limit evaporation. These include polymers such as polyethylene glycol, gels such as agarose, and small molecules such as glucose.

The design of the laminate may incorporate features to limit evaporation. The laminate may contain recessed areas, divots or through-holes that reduce the exposed surface area of the droplets. If the laminate is designed so that the drops do not extend past the surface of the laminate, the laminate may be sealed, such as by lamination with a water impermeable material, or covered with a hydrophobic liquid such as octane, decane, dodecane, mineral oil or silicone oil. The hydrophobic liquid should be chosen such that it is sufficiently non-volatile at the working temperature and that desired molecules in the microdroplet do not partition into it. To further limit evaporation of the microdroplets as they are being placed on the laminate, the dispensing heads of the sample delivery devices such as syringe banks may penetrate narrow slots, holes or septa in a humidified track.

In various embodiments of the invention, it is advantageous to control the amount of time a reaction is allowed to proceed before the drop is assayed. This can be done in four ways. The first is by sampling at different locations in the incubation chamber. The close proximity and regular spacing of the tape loops in the incubation chamber permits scanning of the drops at different times by moving the detector from loop to loop or by using multiple detectors.

Secondly, a variable path length delay line may be used to vary the sample residence time in the chamber. This can be achieved by moving a bank of pulleys, or by the use of festoons or dancers.

A third method for varying reaction times is by stopping the reactions at various points in the incubation chamber. For example, a series of eight identical reactions could be placed on the moving surface/laminate in order. A stop solution (a solution that stops the reaction from proceeding) can be added to each drop at different locations in the chamber, resulting in different times of reaction. Then the drops can be assayed as the tape leaves the chamber, and kinetic rate constants can be obtained from the data.

The fourth method is to add a reaction "start" solution to the drops at different places in the chamber, such that the drops are reacting at different times and hence duration before they are analyzed.

Analysis

WO 02/087764

PCT/US02/11961

The samples need not be transferred to conventional types of chemical vials or multi-well plates for most types of analysis. Many types of chemical assays can be performed directly on the chemical reaction products as they moved via the moving surface. Non-destructive spectroscopic methods such as fluorescence, phosphorescence, fluorescence polarization, Raman, nuclear magnetic resonance (NMR) and absorption spectroscopy can be performed on the samples as they are moved to appropriate positions for the assays to be performed. In various embodiments of the invention, the droplet is hung from the moving surface while being analyzed, the droplet adhering to the moving surface through, at least in part, surface tension. In a preferred embodiment, a spectrometric analysis technique, such as mass spectrometry, can be performed by removing aliquots of the sample at specific points via the moving surface. The ability to translocate the sample using the moving surface allows for multiple types of spectroscopic and/or spectrometric assays to be performed on each sample in a sequential manner. Multiple designs for delivering a sample from a moving surface to an analyzer, such as a mass spectrometer, are possible. These may include, but are not limited to, the following approaches.

Standard Fluidic Systems

Fig. 9 is a schematic diagram of a valve assembly 107 that removes the sample 102 to be interrogated from the moving surface 101 by aspiration, in accordance with one embodiment of the invention. The sample 102 to be interrogated is removed from moving surface 101 by aspirating it off of the moving surface 101 through a length of narrow-bore capillary tubing 104. The sample is then directed to a valve 106. The actuation of this valve 106 will deliver the sample to an analyzer 105, such as a mass spectrometer. Initially the sample is aspirated into the valve 112 as shown in Fig. 10. Enough of the sample to fill a length of tubing 112 with a defined volume is aspirated. Upon actuation of the valve 122, this metered amount of the sample is directed through a narrow bore capillary 121 to the analyzer 123, such as a mass spectrometer, as shown in Fig. 11. The sample may be presented to the analyzer 123 using a variety of standard systems, including atmospheric pressure chemical ionization (APCI) or electrospray ionization (ESI).

Additional sample preparation steps may be performed while the droplet is in the valve. Prior to delivery to the analyzer the sample can be presented to a matrix of one or more types of immobilized or insoluble resins, beads, polymers, or particles with or without surface coatings for the removal of salts or other contaminants. The removal of

WO 01/08776A

PCT/US02/11961

contaminants with such a system can occur by the selective adsorption of the undesirable contaminants with the analyte of interest not being adsorbed and presented to the mass spectrometer. In an alternative embodiment of the invention, the sample is selectively adsorbed to the matrix under one set of conditions but is desorbed from the matrix under another set of conditions. The cleanup procedure could take place before, within, or after the valve assembly.

Piezo-electric dispensing units

Fig. 12 is a schematic diagram of a piezo-electric unit assembly 135 that removes the sample 133 to be interrogated from the moving surface 131 by aspiration, in accordance with one embodiment of the invention. If desired, the sample 133 to be aspirated can be desalted or purified of contaminants prior to aspiration into a piezo-electric unit 132, which may be positioned by a position arm 134. Sample 133 to be interrogated is then dispensed from piezo-electric unit 132 and analyzed, for example, by a mass spectrometer. The piezo-electric system 146 could dispense the sample 143 in a stream of very small droplets 141, as shown in Fig. 13, similar to atomization that takes place in standard electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS). By adjusting the geometry of the stream of droplets 141, the MS inlet 145 temperature, and the flow rate and geometry of the sheath gas enough solvent can be evaporated from the micro-droplets 141 for direct analysis of the resulting ions by mass spectrometry.

In an alternative embodiment of the invention, a piezo-electric unit 151 can deliver the sample in the form of a stream of micro-droplets 154 to a surface 152 proximal to the inlet orifice 153 of the mass spectrometer, as shown in the piezo-electric system 155 depicted in Fig. 14. The resulting atomization that takes place because of the splashing of a droplet after a high-speed collision with a surface is similar to that in ESI-MS. The surface to which sample stream 154 is directed could be coated with a variety of hydrophobic or hydrophilic coatings, its position and geometry could be optimized and an electric charge can be applied to the surface and the surface can be heated to assist in the optimal sample ionization and atomization for delivery to the mass spectrometer. The geometry of sample stream 154, inlet 153 temperature, and the flow rate and geometry of the sheath gas can also be optimized. In another embodiment, a piezo-electric unit 161 can deliver a sample in the form of a stream of micro-droplets 164 at the point of a sharp pin or needle 162 that is in proximity to the inlet orifice 1653 of the mass spectrometer, as shown in Fig. 15. Alternatively, the piezo-electric unit 171 can deliver a sample in the form of a stream of micro-droplets 164 to a fine mesh in

WO 02/087764

PCT/US02/11961

proximity to the inlet orifice 1653 of the mass spectrometer, as shown in Fig. 16. The micro-droplets will further atomize upon hitting this surface and further disperse into an atomizing spray, similar to that in most atmospheric pressure ionization schemes currently used. The geometry and shape of the needle or pin with respect to the MS inlet orifice or the sample stream can be optimized to provide the largest amount of atomization. The surface of the pin or needle can be coated with a hydrophobic or hydrophilic surface and a voltage can be applied to the pin to optimize the atomization process. Additionally, a gas such as methane or ammonia can be introduced to the atomization chamber to perform a chemical ionization.

In another embodiment of the invention, the droplet stream 185 from the piezo-electric unit 186 can be directed through a hole in the center of a parabolic mirror 184 towards the inlet orifice 183 of the mass spectrometer, as shown in Fig. 17. A laser beam from a laser 181 is directed at and reflected from the mirror 182 so that the light beam is collinear with the droplet beam. Laser 181 wavelength is chosen for optimal absorption by the solvent to cause evaporation, and a long interaction length between drop stream 185 and the laser beam allows the use of a low power laser 181. Optimization of the laser power, wavelength and characteristics of piezo-electric droplet dispensing can allow for a complete evaporation of solvent from the droplets 185. Sample ionization may be achieved by applying an electrical potential to the gold plated parabolic mirror 184 through which the droplets 185 are fired. Alternatively, an atmospheric pressure chemical ionization scheme can be used to ionize samples.

Rapid Heating

Fig. 18 is a schematic diagram of a system 194 for rapidly heating samples on a moving surface 192 so as to cause atomization, in accordance with one embodiment of the invention. A sample is atomized and directed at the inlet orifice 191 of an analyzer by rapidly heating a small amount of the sample in an enclosed volume 193 with a narrow channel from which it can be released. The sample reservoir 193 may either be incorporated directly into the belt itself, or the samples could be transferred from the belt into reservoirs on a separate instrument. The geometry and structure of the exit channel from the sample reservoir 193 can be designed such that upon rapid heating of the reservoir the natural expansion of the sample cause it to be ejected from the reservoir through the orifice in the form of an atomized spray. This spray is analogous to ESI-MS and can be directed at the inlet orifice of the mass spectrometer. The geometry and shape of the reservoir 193 and exit channel with respect to the MS inlet orifice 191, the

WO 02/087764

PCT/US02/11961

mass spectrometer inlet temperature, and the flow rate and character of the sheath gas can be optimized to provide the largest amount of atomization. Sample ionization can be accomplished by chemical ionization by increasing the partial pressure of a gas such as methane or ammonia near the atomized sample and by introducing the gas and sample to a corona discharge needle. This approach is similar to that used in atmospheric pressure chemical ionization (APCI-MS) schemes.

The heating of the reservoir can be accomplished either thermoelectrically or by focusing a laser beam inside the sample within the reservoir.

Pneumatic or Explosive Force

Fig. 19 is a schematic diagram of a system 2006 for forcibly ejecting a sample from a moving surface 2005, in accordance with one embodiment of the invention. A sample is placed within a reservoir 2002 with the appropriate geometry such that if forcefully ejected from reservoir 2002 the sample will atomize into a fine spray. If desired, the sample can be ejected from the reservoir through a narrow channel to increase the amount of sample that is atomized. Reservoirs 2002 may either be built directly into moving surface 2005 or samples can be transferred from moving surface 2005 to a separate instrument containing reservoirs 2002. Reservoir 2002 is positioned with a geometry such that when the sample is ejected from reservoir 2002 it is atomized and directed at the analyzer, for example, at the inlet orifice 2004 of the mass spectrometer. Reservoir 2002 may be shaped such that the atomization process is optimized. The sample may either be ejected with the use of a small explosive charge or by a pneumatic piston 2001 that actuates and applies pressure on the bottom of reservoir 2002. The geometry and shape of reservoir 2002 and exit channel with respect to the MS inlet orifice, mass spectrometer inlet 2004 temperature, and the flow rate and character of the sheath gas may be optimized to provide the desired amount of sample atomization and MS signal. Ionization of the sample may be performed by the use of an ionization gas such as methane or ammonia and a corona discharge needle 2003 similar to APCI-MS.

Vibration

Fig. 20 is a schematic diagram of a system 2106 for rapidly vibrating samples on a moving surface 2101 so as to cause atomization, in accordance with one embodiment of the invention. A liquid sample 2104 deposited on a thin surface 2101 is atomized by rapid vibration of that surface 2101. The surface 2101 onto which the sample is deposited may be a thin film, such as the moving surface itself, or alternatively, the

WO 02/087764

PCT/US02/11961

sample can be transferred to a suitable surface such as a thin film with a surface coating, a narrow flexible strip, or the point of a pin or needle. The rapid vibration of the sample 2104 may be performed by focusing a pulsed laser onto the surface near the sample 2104, or onto the backside of the surface onto which the sample has been deposited.

- 5 Alternatively, acoustic systems using ultrasonic waves or a rapid mechanical system can be used to generate vibration. The sample may also be made to vibrate by using an alternating current 2201 to cause a probe 2203 onto which the sample 2204 has been deposited to move rapidly back and forth, as shown in fig. 21. In this embodiment, the vibrating device 2206 is similar to the probe of an atomic force microscope (AFM),
- 10 where the sample is deposited onto the tip of a probe similar to that of an AFM and rapid vibration of the probe results in atomization of that sample. In accordance with various embodiments of the invention, the surface onto which the sample is deposited can be made hydrophilic or hydrophobic, and the temperature of the surface and mass spectrometer inlet 2103, 2202 and the geometry and flow rate of the sheath gas can be
- 15 optimized to provide the best sample atomization. Additionally, a voltage may be applied to the surface onto which the sample is deposited to assist in the formation of an appropriate spray for mass spectrometer interfacing. If desired, ionization of the sample can be performed by the use of a chemical ionization gas such as methane or ammonia and a corona discharge needle 2102, 2205 similar to APCI-MS.

20 High Throughput Screening Software Architecture

- In accordance with one embodiment of the invention, the high throughput processing system architecture may be conceptually divided into two basic functional layers organized as a hierarchical relationship between subordinate task orientated
- 25 components and a supervisory component which manages the coordination of the subordinate tasks, as shown in Fig. 22. In Fig. 22, relationships between the system architecture elements are shown with lines indicating the flow of data between elements. Each component represents an independently running thread of execution or an entirely
- 30 separate process, which may run on separate processors where desired. This is an important characteristic that is emphasized in order to highlight the flexibility and reliability of the system. For example, the system allows the selective application of real-time processing computing platforms where they are required without burdening other system elements that do not have real-time requirements with the added complexity and costs associated with real-time processing.

WO 01/087764

PCT/US02/11961

The architecture maximizes the functional capabilities and flexibility of the high throughput system by allowing swift and smooth integration of new or reconfigured electro-mechanical configurations to the system while at the same time ensuring that overall, the system is not globally effected by the changes in sub-system designs.

5 Additionally, the architecture enhances system reliability by condensing the various system aspects into independent islands of functionality that may monitor and report their own progress to a supervisory layer 2501. Supervisory layer 2501 can then coordinate the overall system operation based on the state of the lower layers without being burdened with unnecessary information. Each layer may be conceptually reduced
10 to a finite state machine with well-defined states and transitions thus achieving the robust and deterministic behavior required. This segregation also improves system reliability by ensuring that errors occurring in low level sub-systems do not corrupt the entire throughput process. Supervisory layer 2501 can observe such failures and various corrective actions initiated or in the most extreme cases, operation may be gracefully
15 shutdown while appropriate status reports are generated for the human operators.

System components may include a conveyor belt 2502, sample 2511, substrate 2503 and reagent 2504 dispensing stations, a microtiter plate handling system 2505, an analyzer interface 2506, an analyzer control system 2509, a database of sample information 2508, a droplet tracking system 2509, a supervisor system 2501, and a user
20 interface 2510. Examples of each of these components follow.

The conveyor belt 2502 may include a narrow and long regularly clogged timing belt, a system of pulleys and tensioning elements, a stepper motor for actuation, and a rotary encoder for feedback. The belt is commanded to maintain a constant velocity during system operation. The encoder is attached to an idler pulley and provides motion
25 state feedback of the belt. Using this encoder the velocity of the belt can be accurately recorded, belt failures or stalls detected, and individual drop positions within the system may be tracked. The rotary encoder tracking belt motion serves as the primary source of synchronization for the various subsystems making up the throughput processing system. Since there is a fixed distance measured along the length of the belt between any
30 two actively controlled system elements that perform an operation on a given drop, the belt encoder provides the most accurate and dependable method for triggering such operations and in preferred embodiments of the invention serves as the primary method of system synchronization.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

A sample library dispensing station 2511 may include a multi-axis positioning system actuated by micro-stepper motors outfitted with high-resolution linear encoders to ensure accurate positioning of each axis. The dispensing station 2511 moves an array of micro-syringes to the microtiter plate holding the sample to be analyzed, withdraws a volume of sample using an array of micro-syringes and finally dispenses the drops onto the surface of the moving belt. The sample dispensing station 2511 is required to keep pace with the desired drop throughput rate by retrieving samples from particular wells of the microtiter plate sample and placing them onto the conveyor belt.

The substrate 2503 and reagent 2504 dispensing stations may include a micro-valve(s) for dispensing those fluids and a drop sensing system. These stations wait for a sample drop to arrive, which may be directly sensed using an optical, capacitive or magnetic-based sensor whereupon the valve is actuated adding substrate or reactant to the sample drop. The presence of particular drops placed by the sample dispensing station are thus verified and missing drops are reported. In one embodiment of the invention, a substrate-dispensing valve is placed at the beginning of the belt, which will dispense drops at regularly spaced intervals as triggered by the belt encoder. This ensures that the drops will be accurately spaced on the belt, which is crucial to proper system operation.

The microtiter plate handling system 2505 may include a plate retrieval and stacking robotic system which presents plates of samples to be screened to the dispensing station and removes the plates when no longer needed. Such a system may be software controlled. Additionally, if the plates are equipped with bar codes a bar code scanner may be integrated into the plate handler and used to automate plate identification.

The analyzer interface system 2507 may include a drop sensor and a multi-port fluidic valve that introduces samples to the analyzer. The drop sensor detects the presence of the drop ahead of the input tubing to the multi-port valve. After the drop has been moved by the belt under the tubing orifice, the valve is actuated by a signal from the computer and the drop is drawn into the tube by negative pressure. A second signal from the computer actuates the valve to inject the sampled drop into the input of the analyzer.

The analyzer control system 2507 may include a routine that manages all communications between the throughput system and the analyzer as well as the configuration of the analyzer at run time. This task involves configuring the analyzer

WO 01/037764

PCT/US02/11461

appropriately given the sample drops being fed into it and controlling how data is generated and recorded by the device. Configuration changes may include changing the sensitivity of the device, or creating a series of data files recording the results of the scans for example.

5 A database 2508 of sample information may be created for each screening process in which screening data pertaining to uniquely identified drops is recorded for analysis. Examples of information likely to be recorded include chemical information about the compounds in the library, substrate and reactants added, and analyzer results.

10 In various embodiments of the invention, the supervisory task 2501 receives high-level commands from the operator interface and manages the automated screening process. The supervisory task 2501 may control the execution of the other system tasks, such as the belt task 2502, or the dispensing control tasks 2511, 2503, and 2504, by being responsible for the starting and stopping of these tasks, and querying them for information about their current state. Each sub task may have a finite number of possible
15 execution states, which may be regulated by the supervisor task. A simple table may be maintained by the supervisor task 2501 that describes the entire state of the high throughput processing, which may be updated by querying the various sub tasks at some regular interval. Each sub-task managed by the supervisor maintains a data structure accessible in some way by the supervisor task 2501, which will serve as the source of
20 the information for the supervisor task's global state table. The contents of the global state table maintained by the supervisor task 2501 in turn dictate what controlling actions should be initiated by it. After querying each sub task for an update on their respective state data, the supervisor task 2501 examines the new information and initiates a reflexive response action if so dictated by the new information. For example,
25 after querying the sub tasks the belt task's state indicates that the belt has become stuck for some reason. This condition would be discovered by the belt encoder failing to increment, a condition which would be noted by the belt task and the belt task state updated appropriately. This fatal error condition would initiate a preprogrammed response by the supervisor task 2501, which would then effect a controlled but
30 immediate shut down of the screening process and an alarm message generated for user interface 2510.

Accurate identification and droplet tracking of a particular sample droplet as it passes through the system can be advantageously incorporated into the high throughput processing system. The droplet tracking system 2509 may include a run time database

WO 02/037764

PCT/US02/11961

that maintains a data-structure updated at a regular and constant rate which tracks the position of all drops as they pass through the system. Based on this tracking, information about particular drops can be forwarded to, and may act as a trigger for, other system elements that perform some operation on particular drops when they arrive at particular positions along the belt. For example, the drop tracker may be responsible for triggering the reagent dispensing task to expect a certain drop and to perform its sensing/verification of the drop as well as adding the reagent to that drop.

Fig. 23 is a flowchart showing an example of how a droplet can be tracked, in accordance with one embodiment of the invention. At system start up, the operator provides data on the microtiter plates containing the samples to be analyzed during the screening, step 2401. In various embodiments, each plate has a unique id and the wells on each plate have a unique address. For example, the number 3445-7-8 would uniquely identify a drop from the well at the 7th row, 8th column of plate 3445. The microtiter plate may be fitted with a bar code sticker and a bar code reader could be integrated into the throughput system to automate the process of identifying individual plates.

The microtiter plate handling subsystem is then commanded to retrieve and present to the sample dispensing station a particular plate 2402. Once this is accomplished, the dispensing station is commanded to retrieve and place on the belt a particular row of samples from the plate, step 2403, and the exact position of the drop on the belt is recorded, as reported by a position sensor, which may be a rotary encoder, step 2404. In this manner, a fiducial position for each droplet on the belt is obtained, which may be saved to random-access memory. Particular droplets are then tracked using drop sensors as they pass through the system, step 2405. The drop sensors are located at known positions relative to the position sensor. Positions of particular droplets detected by the drop sensor(s) can thus be verified against the requisite distance traveled by each droplet as determined by the position sensor, step 2406. If the sensor fails to register an expected droplet the failure is recorded by the supervisory layer and the droplet is appropriately marked in the data tracking system. Drop sensors may be located at substrate and reactant stations, for example. Additionally, this sensing and recording process may be repeated at the analyzer interface as well. A similar drop-sensing device may also verify the existence of a particular and uniquely identified drop as it is fed to the analyzer. Taken together, the belt position sensor (rotary encoder), and the three drop sensors provide a redundant drop tracking and verification system. Data retrieved from the analyzer may then be correlated with the drop tracking data recorded

WO 02/087764

PCT/US02/11961

by the throughput subsystem by recording the bell position of each drops introduction into the analyzer via the analyzer interface.

Additionally, reactants with known analyzer properties may be inserted at known locations in each microtiter plate to aid in tracking and de-bugging of errors that may occur during the assay process. For example, in screening for inhibitors, some wells in the microtiter plates will either contain no inhibitors (e.g. buffer only) or a known inhibitor of the enzyme(s) under study. Measurement of these known cases will serve to detect errors in the fluidic handling or drop tracking sub-system.

In accordance with one embodiment of the invention, the user interface 2510 may be a graphical interface presented to an operator on a standard desktop that is running a windows based operating system. Alternatively, the user interface 2510 may be a command line based system. The interface 2510 may allow configuration of a screening process which, in some cases, may last up to 10 hours or more. In order to accomplish this the interface 2510 must allow a user/operator to enter into the system various types of data, including, but not limited to: how many microtiter plates to retrieve and process; which rows of samples to retrieve from the plate and input to the screening system; names for the data file(s) that are to be generated; and configuration settings for the analyzer, which may include specifying a per sample or per plate granularity.

In an alternative embodiment, the disclosed method may be implemented as a computer program product for use with a computer system. Such implementation may include a series of computer instructions fixed either on a tangible medium, such as a computer readable media (e.g., a diskette, CD-ROM, ROM, or fixed disk) or transmittable to a computer system, via a modem or other interface device, such as a communications adapter connected to a network over a medium. Medium may be either a tangible medium (e.g., optical or analog communications lines) or a medium implemented with wireless techniques (e.g., microwave, infrared or other transmission techniques). The series of computer instructions embodies all or part of the functionality previously described herein with respect to the system. Those skilled in the art should appreciate that such computer instructions can be written in a number of programming languages for use with many computer architectures or operating systems. Furthermore, such instructions may be stored in any memory device, such as semiconductor, magnetic, optical or other memory devices, and may be transmitted using any communications technology, such as optical, infrared, microwave, or other

WO 02/037764

PCT/US02/11961

transmission technologies. It is expected that such a computer program product may be distributed as a removable media with accompanying printed or electronic documentation (e.g., shrink wrapped software), preloaded with a computer system (e.g., on system ROM or fixed disk), or distributed from a server or electronic bulletin board over the network (e.g., the Internet or World Wide Web).

Although various exemplary embodiments of the invention have been disclosed, it should be apparent to those skilled in the art that various changes and modifications can be made which will achieve some of the advantages of the invention without departing from the true scope of the invention. These and other obvious modifications are intended to be covered by the appended claims.

WO 02/037764

PCT/US02/11961

What is claimed is:

1. A method for high throughput processing of a plurality of droplets, the method comprising:
 - 5 a) dispensing the plurality of droplets onto a substantially unperforated surface; and
 - b) moving the surface through a delay line such that each droplet hangs from the surface for at least a specified minimum period of time, the droplet adhering to the surface by virtue, at least in part, of surface attraction.
- 10 2. A method according to claim 1, wherein the step of dispensing droplets includes limiting each droplet to a specified volume smaller than one microliter.
3. A method according to claim 1, wherein dispensing each droplet onto the surface includes dispensing each droplet while the surface is moving.
- 15 4. A method according to claim 1, wherein moving the surface through a delay line includes moving the surface via a pulley system.
5. A method according to claim 1, wherein moving the surface through a delay line includes moving the surface around a drum.
- 20 6. A method according to claim 1, wherein moving the surface through the delay line includes hanging each droplet beneath the surface.
- 25 7. A method according to claim 1, wherein moving the surface through the delay line includes exposing each droplet to a controlled environment.
8. A method according to claim 1, further comprising a step of analyzing a characteristic of each droplet.
- 30 9. A method of high throughput processing of a plurality of droplets, the method comprising:
 - a) dispensing each droplet onto a moving surface; and
 - b) tracking each droplet's position.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

10. A method according to claim 9, wherein the moving surface moves continuously.
11. A method according to claim 9, wherein the moving surface moves in a
5 discontinuous start/stop action.
12. A method according to claim 9, wherein dispensing the droplet onto the moving surface includes:
a) providing one or more microtiter plates to a microtiter plate handling system;
10 b) providing data that identifies each microtiter plate's position to the microtiter plate handling system;
c) commanding the microtiter plate handling system to retrieve a particular microtiter plate; and
d) presenting a particular plate for dispensing.
- 15 13. A method according to claim 9, wherein tracking each droplet's position includes measuring and recording each droplet's position on the moving surface using a position sensor, such that each droplet is associated with a fiducial position on the moving surface.
- 20 14. A method according to claim 13 wherein the position sensor is a rotary encoder.
15. A method according to claim 13, wherein the steps of measuring and recording occur at substantially the same time each droplet is dispensed onto the moving surface.
- 25 16. A method according to claim 13, wherein recording each droplet's position includes saving each droplet's position in random-access memory.
17. A method according to claim 13, wherein tracking each droplet's position includes:
30 a) detecting each droplet using a drop sensor, the drop sensor at a known position relative to the position sensor; and
b) verifying that the known position corresponds to each droplet's position based on the fiducial position and position information obtained from the position sensor at each droplet's time of detection.

WO 02/037164

PCT/US02/11961

18. A method according to claim 17, wherein the drop sensor is located at an interface to an analyzer.

5 19. A method according to claim 17, wherein the drop sensor is located at a substrate station.

20. A method according to claim 17, wherein the drop sensor is located at a reactant station.

10

21. A method according to claim 17, further comprising:

- a) recording a failure if the known position does not correspond to each droplet's position based on the fiducial position and position information obtained from the position sensor at time of detection.

15

22. A method according to claim 9, wherein tracking each droplet's position includes using a drop sensor to detect each droplet.

23. A method according to claim 13, further comprising:

- 20 a) dispensing a particular droplet with known analytical properties onto the moving surface; and
- b) verifying position and identity of the particular droplet, wherein verifying includes:
 - 25 i) analyzing the particular droplet at a known position relative to the fiducial position so as to obtain analyzed properties,
 - ii) comparing the particular droplet's analyzed properties with the particular droplet's known analytical properties,
 - iii) comparing the known position against the particular droplet's position as derived from the position sensor.

30

24. A method according to claim 9 further comprising subjecting each droplet to a controlled environment.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

25. A method according to claim 24, wherein subjecting each droplet to a controlled environment includes hanging each droplet from the moving surface for at least some period of time, each droplet adhering to the moving surface through, at least in part, surface attraction.
- 5 26. A method according to claim 24, further comprising transporting each droplet, via the moving surface, through an environmentally controlled delay line.
27. A method according to claim 9, further comprising performing at least one operation on each droplet from the group of operations consisting of mixing, diluting, 10 concentrating, filtering, and analyzing.
28. A method according to claim 27, wherein analyzing includes performing at least one operation from the group of operations consisting of optical interrogation and mass 15 spectrometry.
29. A method according to claim 28, wherein optical interrogation includes at least one of fluorescence spectrometry, Raman spectroscopy and UV absorption.
- 20 30. A method according to claim 27, wherein analyzing the content of each droplet includes:
- a) aspirating each droplet into a dispensing unit; and
 - b) presenting each droplet for analysis via the dispensing unit.
- 25 31. A method according to claim 30, wherein presenting each droplet for analysis includes:
- a) presenting each droplet to a mass spectrometer; and
 - b) determining a characteristic of each droplet by means of mass spectrometry.
- 30 32. A method according to claim 27, wherein analyzing a characteristic of each droplet includes:
- a) heating each droplet so as to form an atomized spray; and
 - b) determining a characteristic each droplet by means of mass spectrometry.

WO 02/037764

PCT/US02/11961

33. A method according to claim 27, wherein analyzing a characteristic of each droplet includes:

- a) applying a pneumatic force to each droplet so as to form an atomized spray; and
- b) determining a characteristic of each droplet by means of mass spectrometry.

5

34. A method according to claim 27, wherein analyzing a characteristic of each droplet includes:

- a) applying an explosive force to each droplet so as to form an atomized spray; and
- b) determining a characteristic of each droplet by means of mass spectrometry.

10

35. A method according to claim 27, wherein analyzing a characteristic of each droplet includes:

- a) vibrating each droplet so as to cause atomization; and
- b) determining a characteristic of each droplet by means of mass spectrometry.

15

36. A method according to claim 35, wherein vibrating the droplet includes focusing a pulsed laser onto the surface in a proximity of each droplet.

37. A method according to claim 35, wherein vibrating each droplet includes focusing a pulsed laser onto the backside of the surface onto which each droplet has been deposited.

20

38. A method according to claim 35, wherein vibrating each droplet includes utilizing acoustic waves.

25

39. A method according to claim 35, wherein vibrating each droplet includes mechanically vibrating the surface.

40. A method according to claim 35, further comprising applying a voltage to the surface onto which each droplet is deposited to assist in the formation of atomized spray.

30

41. A method according to claim 9, further comprising spooling a laminate onto the moving surface prior to dispensing each droplet onto the moving surface.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

42. A method according to claim 41, further comprising spooling the laminate off of the moving surface after performing at least one operation on each droplet.
43. A method according to claim 41, further comprising customizing at least one surface property of the laminate from the group of surface properties consisting of cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, porosity, chemical interaction, chemical addition, sample information encoding, and tracking.
44. A method according to claim 9, wherein the step of dispensing includes limiting each droplet to a specified volume smaller than one microliter.
45. A method of high throughput processing of a plurality of droplets, the method comprising:
- a) hanging each droplet from a dispenser;
 - b) bringing each droplet into momentary contact with a moving surface having a probe, such that each droplet is deposited onto the probe through surface attraction;
 - c) applying an alternating current to the probe so as to cause the probe to vibrate such that each droplet is atomized; and
 - d) analyzing a characteristic of each droplet.
46. A method of high throughput processing of a plurality of droplets, the method comprising:
- a) dispensing each droplet into an enclosed volume, the enclosed volume having an exit channel, the enclosed volume incorporated into a moving conveyer;
 - b) heating each droplet in the enclosed volume such that the expansion of the droplet causes it to be ejected through the exit channel in the form of an atomized spray; and
 - c) analyzing a characteristic of the atomized spray by means of mass spectrometry.
47. A method for high throughput processing of a plurality of droplets, the method comprising:
- a) spooling a laminate onto a moving surface;
 - b) dispensing each droplet onto the laminate; and

WO 02/087764

PCT/US02/11961

- c) performing on each droplet at least one operation from the group of operations consisting of mixing, diluting, concentration, heating, cooling, humidifying, filtering, and analyzing.

5 48. A method according to claim 47 wherein the step of spooling includes depositing the laminate onto a conveyor belt.

49. A method according to claim 48, further comprising spooling the laminate off the moving surface.

10

50. A method according to claim 49, further comprising:

- a) cleaning the laminate; and
b) repeating the steps of spooling the laminate onto the moving surface, dispensing, performing on each droplet at least one operation, and spooling the laminate off
15 the moving surface.

51. A method according to claim 49, further comprising disposing the laminate.

20 52. A method according to claim 47, further comprising customizing at least one surface property of the laminate from the group of surface properties consisting of cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, porosity, chemical interaction, chemical addition, sample information encoding, and tracking.

25 53. A method according to claim 47, wherein the laminate is magnetic and the droplet includes magnetized particles.

54. A method according to claim 47, further comprising subjecting each droplet to a controlled environment.

30 55. A method according to claim 54, wherein subjecting the at least one droplet to a controlled environment includes hanging the droplet from the laminate for at least a specified minimum period of time, the droplet adhering to the laminate through, at least in part, surface tension.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

56. A method according to claim 54, further comprising transporting the droplet on the laminate, by virtue of motion of the movable surface, through an environmentally controlled delay line prior to performing the at least one operation on each droplet.
- 5 57. A method according to claim 47, wherein the moving surface moves continuously.
58. A method according to claim 47, wherein the moving surface moves in a discontinuous start/stop action.
- 10 59. A method according to claim 47, wherein analyzing includes performing at least one operation from the group of operations consisting of optical interrogation and mass spectrometry.
60. A method according to claim 59, wherein the step of analyzing includes applying at
15 least one of fluorescence spectrometry, Raman spectroscopy and UV absorption.
61. A method according to claim 59, wherein analyzing includes hanging each droplet from the laminate for at least some period of time, the droplet adhering to the laminate through, at least in part, surface tension.
- 20 62. A method according to claim 47, further comprising tracking each droplet on the moving surface.
63. A method according to claim 62, wherein tracking each droplet includes using at
25 least one sensor from the group of sensors consisting of a position sensor and a drop sensor.
64. A system for high throughput processing of a plurality of droplets, the system comprising:
- 30 a) a movable surface that is substantially unperforated;
- b) a dispenser for dispensing each droplet onto the surface; and
- c) a delay line for moving the surface such that the each droplet hangs from the surface for at least a specified minimum period of time, the droplet adhering to the surface by virtue, at least in part, of surface attraction.

WO 02/037764

PCT/US02/11961

65. A system according to claim 64, wherein each droplet has a volume smaller than one microliter.
- 5 66. A system according to claim 64, wherein the movable surface moves continuously.
67. A system according to claim 64, wherein the movable surface moves in a discontinuous start/stop action.
- 10 68. A system according to claim 64, wherein the delay line includes a pulley system such that the surface moves back and forth in a confined area.
69. A system according to claim 64, wherein the delay line includes a drum that rotates, such that the surface travels around the drum in a confined area.
- 15 70. A system according to claim 64, wherein the delay line includes an environmental chamber, for subjecting the droplet dispensed on the surface to a controlled environment.
- 20 71. A system according to claim 64, wherein the surface has at least one customized surface property from the group of surface properties consisting of cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, porosity, chemical interaction, chemical addition, sample information encoding, and tracking.
- 25 72. A system according to claim 64, further including an analyzer, for analyzing a characteristic of each droplet.
73. A system according to claim 72, wherein the analyzer is a mass spectrometer.
- 30 74. A system according to claim 64, wherein the moving surface is a conveyor belt.
75. A system according to claim 64, further comprising a laminate that is spooled onto the moving surface, such that the droplet is dispensed onto the laminate.

WO 01/087764

PCT/US02/11961

76. A system of high throughput processing of a plurality of droplets, the system comprising:
- a) a moving surface;
 - b) a dispenser for dispensing each droplet onto the moving surface; and
 - 5 c) a tracking system for tracking each droplet's position.
77. A system according to claim 76, wherein the moving surface moves continuously.
78. A system according to claim 76, wherein the moving surface moves in a
10 discontinuous start/stop motion.
79. A system according to claim 76, further including a microtiter plate handling system for receiving data identifying at least one microtiter plate, retrieving a particular microtiter plate based on a received command, and presenting the particular plate for
15 dispensing.
80. A system according to claim 76, wherein the tracking system includes a recorder, for measuring and recording information pertaining to each droplet's position on the moving surface.
20
81. A system according to claim 80, wherein the recorder includes random-access memory.
82. A system according to claim 76, wherein the tracking system includes a position
25 sensor for associating each droplet with a fiducial position on the moving surface.
83. A system according to claim 82, wherein the position sensor is a rotary encoder.
84. A system according to claim 82, wherein the tracking system includes at least one
30 drop sensor.
85. A system according to claim 84, wherein the at least one drop sensor is positioned at a known position such that upon the at least one drop sensor detecting each droplet, the

WO 02/037764

PCT/US02/11961

known position can be verified against each droplet's fiducial position and position information obtained from the position sensor at each droplet's time of detection.

86. A system according to claim 85, wherein the at least one drop sensor is located at an
5 interface to an analyzer.

87. A system according to claim 85, wherein the at least one drop sensor is located at a substrate station.

10 88. A system according to claim 85, wherein the at least one drop sensor is located at a reactant station.

89. A system according to claim 76, wherein the tracking system includes at least one drop sensor.
15

90. A system according to claim 76, further including an environmental chamber, for subjecting the droplet dispensed on the surface to a controlled environment.

91. A system according to claim 90, wherein the environmental chamber includes a delay line.
20

92. A system according to claim 91, wherein the delay line includes a pulley system such that the moving surface moves back and forth in a confined area.

25 93. A system according to claim 91, wherein the delay line includes a drum that rotates, such that the moving surface travels around the drum in a confined area.

94. A system according to claim 86, further including an analyzer for determining a characteristic of each droplet.
30

95. A system according to claim 94, further comprising an aspirator for aspirating each droplet into the dispensing unit, whereupon each droplet is presented to the analyzer via the dispensing unit.

WO 02/087164

PCT/US02/11961

96. A system according to claim 94, wherein the analyzer is a mass spectrometer.
97. A system according to claim 96, further including a means for rapidly heating each droplet so as to form an ionized spray.
- 5 98. A system according to claim 96, further including a laser for rapidly heating each droplet so as to form an ionized spray.
99. A system according to claim 96, further including a means for applying a pneumatic
10 force to each droplet so as to form an atomized spray.
100. A system according to claim 96, further including a piston for applying a pneumatic force to each droplet so as to form an atomized spray.
- 13 101. A system according to claim 96, further including a means for applying an explosive force to each droplet so as to form an atomized spray.
102. A system according to claim 96, further including a means for vibrating each droplet so as to form an atomized spray.
- 20 103. A system according to claim 96, further including a pulsed laser for focusing onto the surface in a proximity of the droplet so as to vibrate the droplet and cause atomization.
- 25 104. A system according to claim 96, further including a probe for vibrating the droplet so as to cause atomization, the probe moving rapidly back and forth in response to an alternating current.
- 30 105. A system according to claim 94, wherein the analyzer includes means for an optical analyzer.
106. A system according to claim 76, wherein the moving surface is a conveyor belt.
107. A system according to claim 76, wherein the moving surface is a fiber.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

108. A system according to claim 76, wherein the moving surface is a timing belt.
109. A system according to claim 76, wherein the moving surface is unperforated.
- 5 110. A system according to claim 76, further comprising a laminate which is spooled onto the moving surface, such that each droplet is dispensed onto the laminate.
- 10 111. A system according to claim 76, wherein the laminate has at least one customized surface property from the group of surface properties consisting of cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, porosity, chemical interaction, chemical addition, sample information encoding, and tracking.
- 15 112. A system according to claim 76, wherein each droplet has a volume smaller than one microliter.
113. A system for high throughput processing of a plurality of droplets, the system comprising:
- 20 a) a moving surface;
- b) a laminate spooled to the moving surface;
- c) a dispenser, for dispensing each droplet onto the laminate; and
- d) a means for performing on each droplet at least one operation from the group of operations consisting of mixing, diluting, concentrating, heating, cooling, humidifying, filtering, and analyzing.
- 25 114. A system according to claim 113 further including a first spool for spooling the laminate onto the moving surface.
115. A system according to claim 114 further including a second spool for spooling the laminate off of the moving surface.
- 30 116. A system according to claim 113, wherein the means for performing includes an environmental chamber, for subjecting each droplet dispensed on the laminate to a controlled environment.

WO 02/037764

PCT/US02/11961

117. A system according to claim 116, wherein the environmental chamber includes a delay line.
- 5 118. A system according to claim 117, wherein the controlled delay line includes an enclosed pulley system, such that the laminate travels back and forth in the environmental chamber.
- 10 119. A system according to claim 117, wherein the delay line includes a drum that rotates, such that the laminate travels around the drum in the environmental chamber.
120. A system according to claim 113, wherein the laminate has at least one customized surface property from the group of surface properties consisting of cleanliness, biocompatibility, surface energy, binding affinity, porosity, chemical
15 interaction, chemical addition, sample information encoding, and tracking.
121. A system according to claim 113, wherein the laminate is magnetized.
122. A system according to claim 113, wherein the moving surface is a conveyor belt.
20
123. A system according to claim 113, wherein the moving surface is a timing belt.
124. A system according to claim 113, further including a drop sensor for detecting each droplet.
25
125. A system according to claim 113, wherein the moving surface moves continuously.
126. A system according to claim 113, wherein the moving surface moves in a
30 discontinuous start/stop motion.
127. A system according to claim 113, wherein the laminate is unperforated.

WO 02/087764

PCT/US02/11961

128. A system according to claim 113, wherein the means for performing includes a mass spectrometer.

129. A method for high throughput processing of a plurality of droplets, the method comprising:
5 a) dispensing the plurality of droplets onto a substantially unperforated surface; and
b) moving the surface through a delay line such that each droplet hangs from the surface for at least a period of time, wherein the force acting to counter gravity is predominantly non-shearing.

10 130. A system for high throughput processing of a plurality of droplets, the system comprising:
a) a movable surface that is substantially unperforated;
b) a dispenser for dispensing each droplet onto the surface; and
15 c) a delay line such that each droplet hangs from the surface for a period of time, wherein the force acting to counter gravity is predominantly non-shearing.

0211908109 181342.1

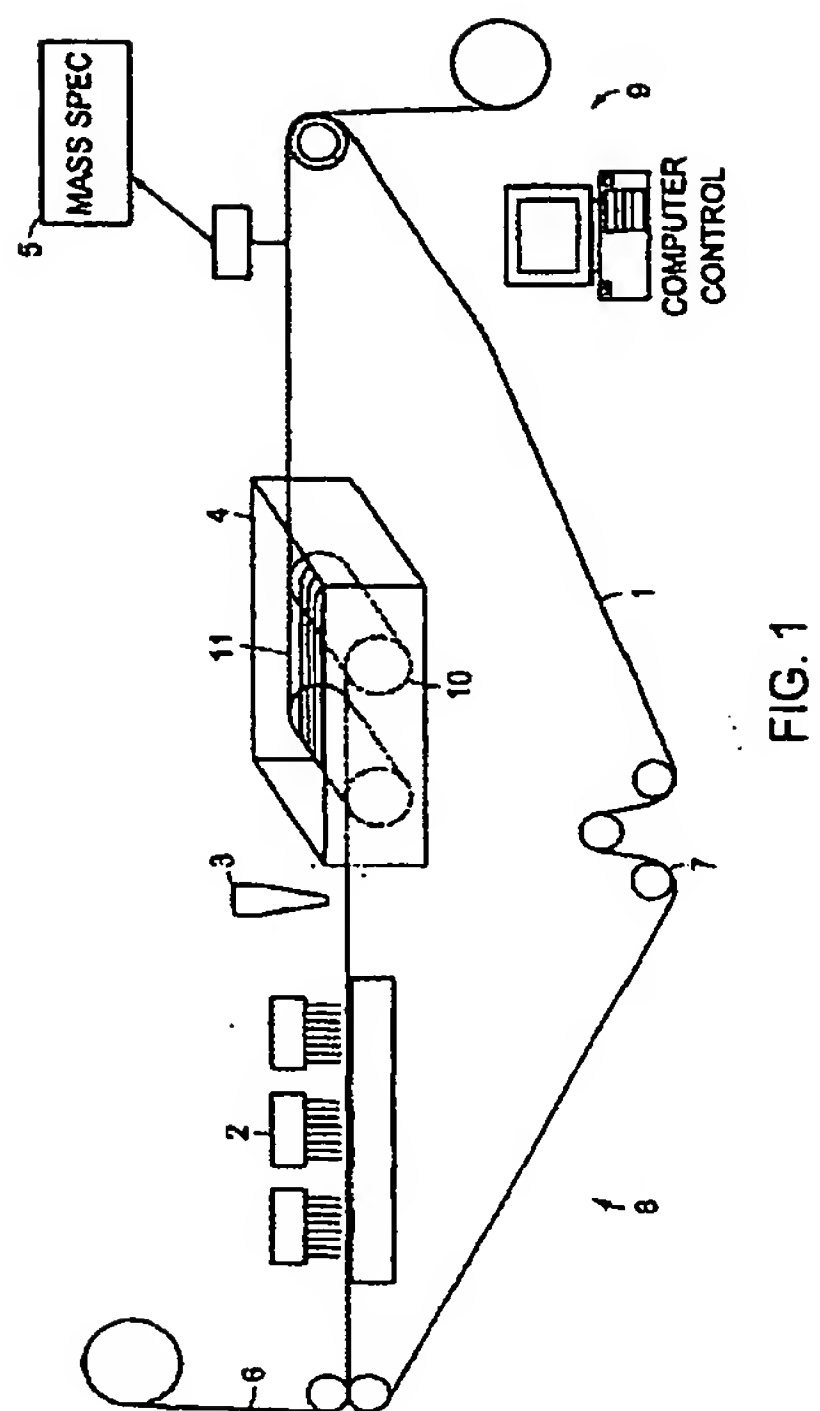


FIG. 1

WO 02/037764

PCT/US02/11961

2/13

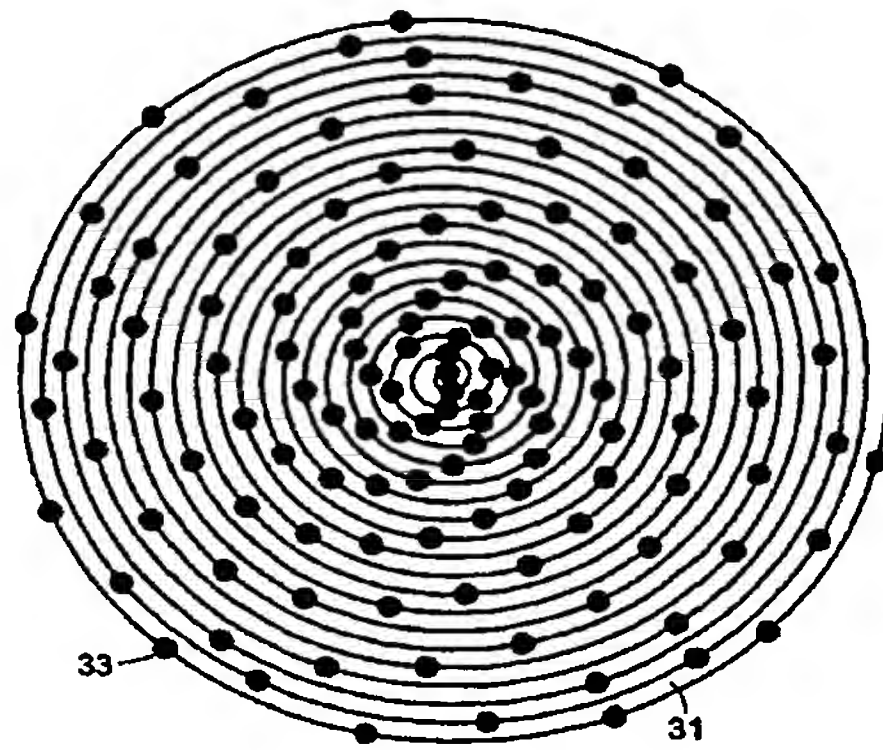


FIG. 2

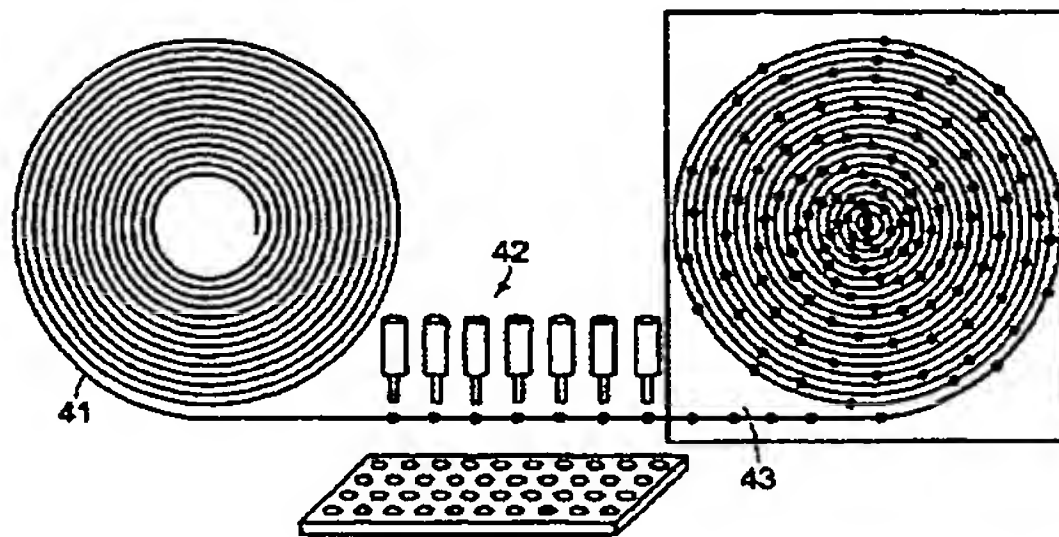


FIG. 3

WO 02/087764

PCT/US02/11961

3/13

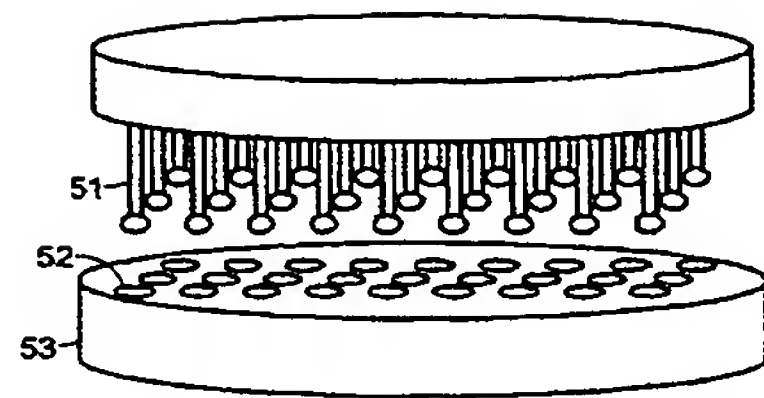


FIG. 4

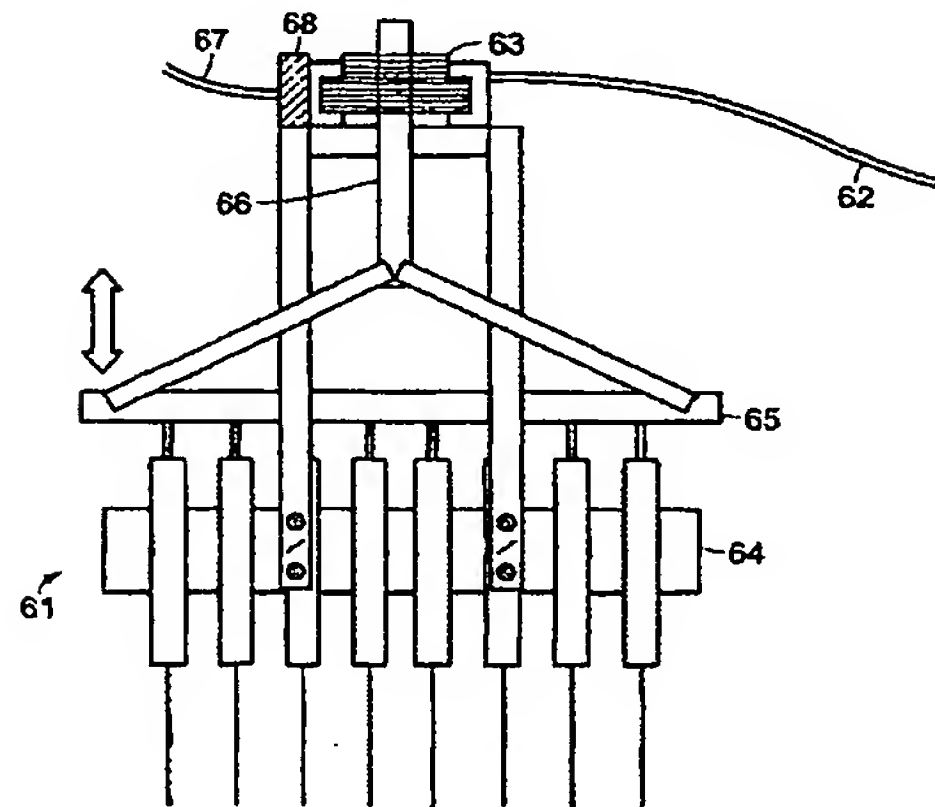
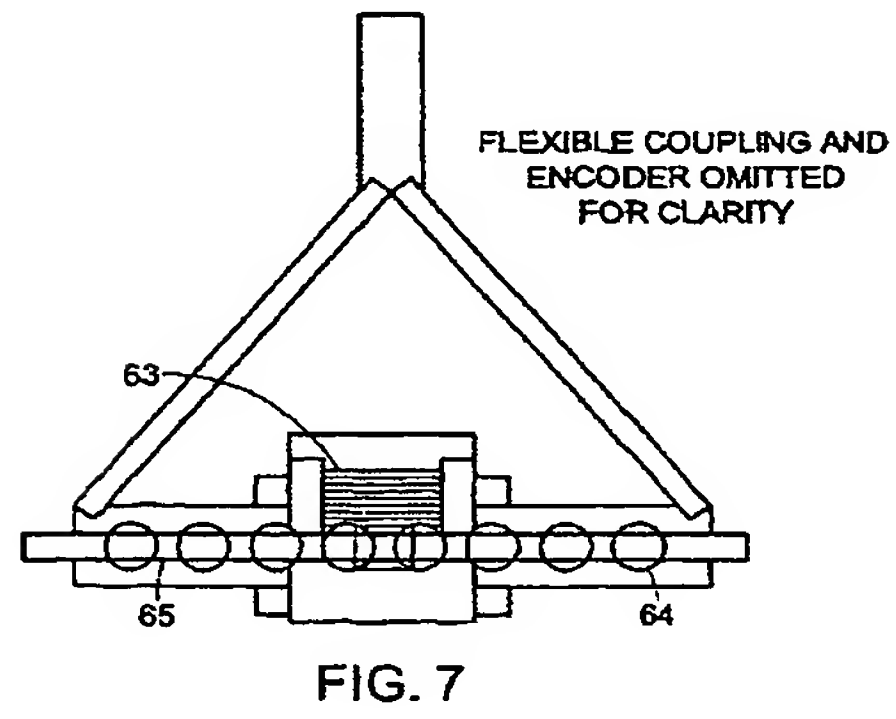
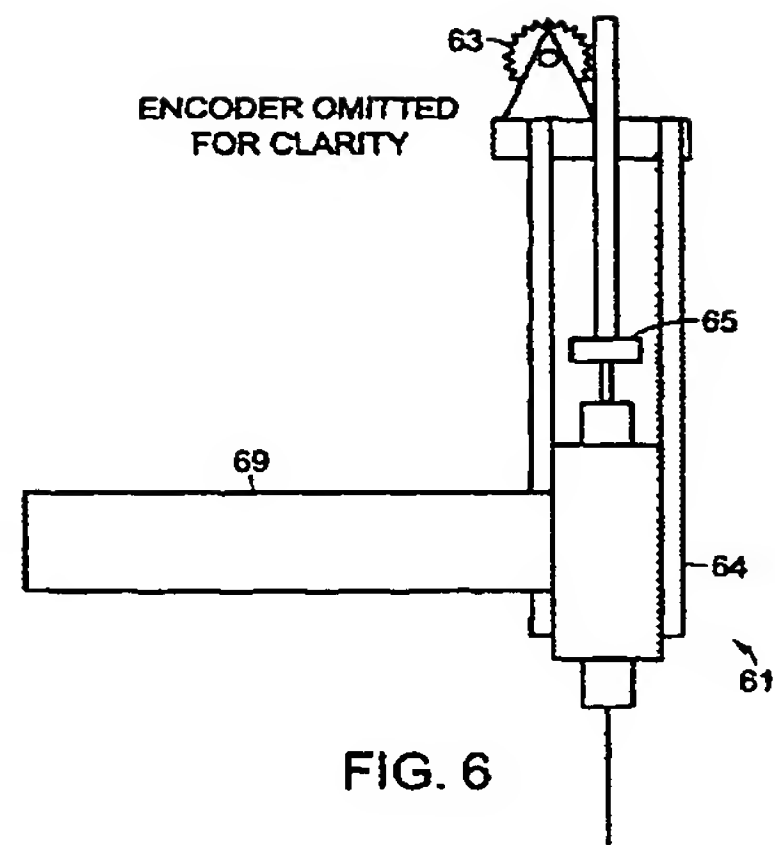


FIG. 5

W/O 02087764

PCT/US02/11461

4/13



WO 02/087764

PCT/US02/11961

5/13

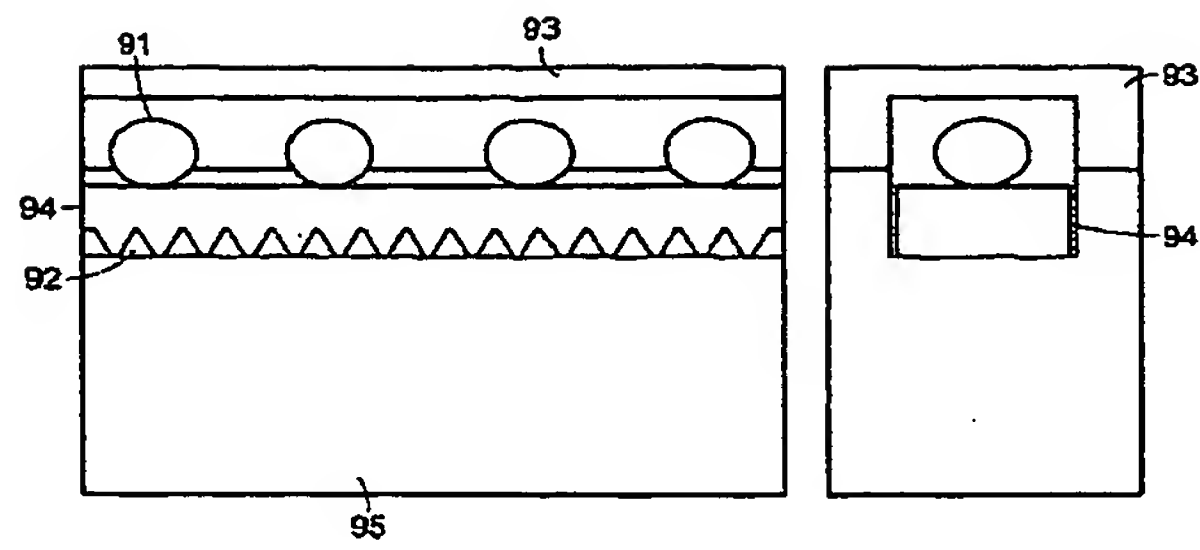


FIG. 8

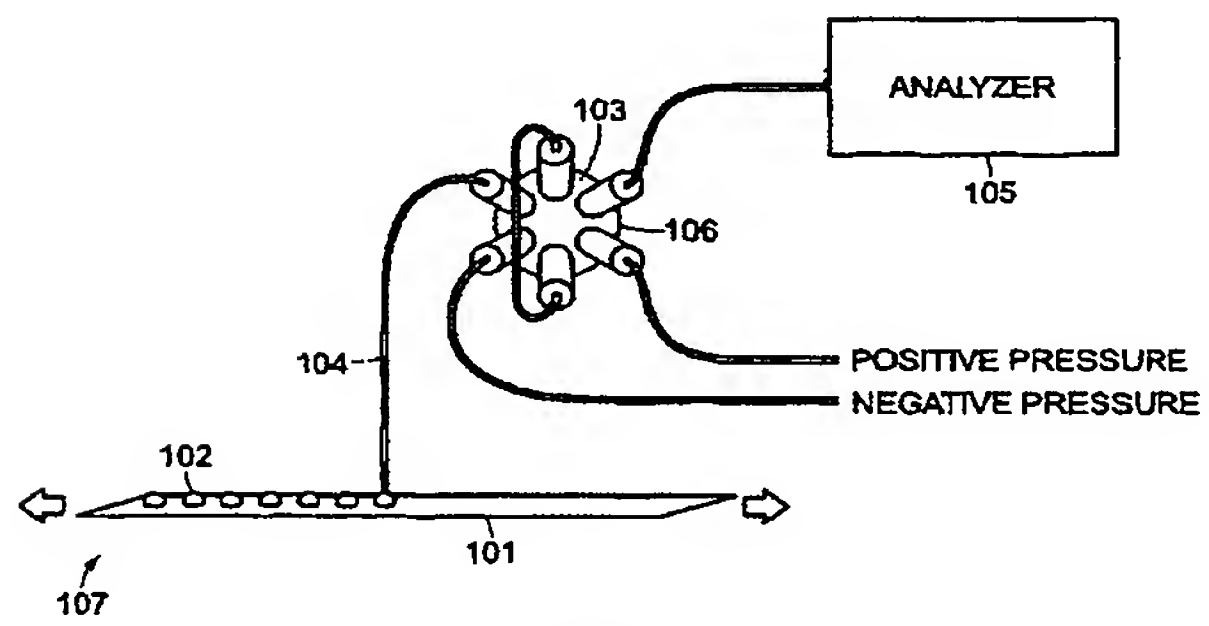


FIG. 9

WO 02/087764

PCT/US02/11961

6/13

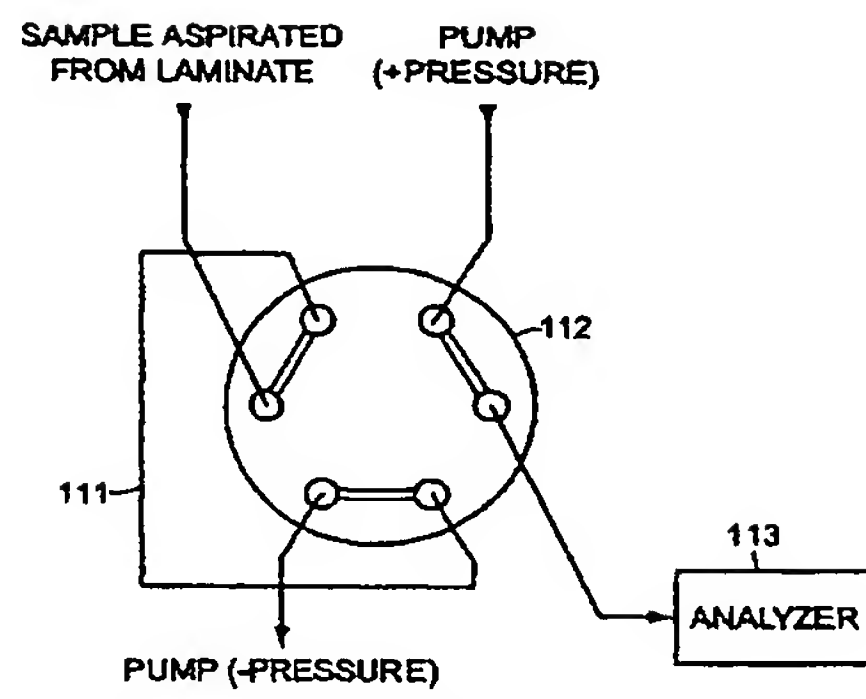


FIG. 10

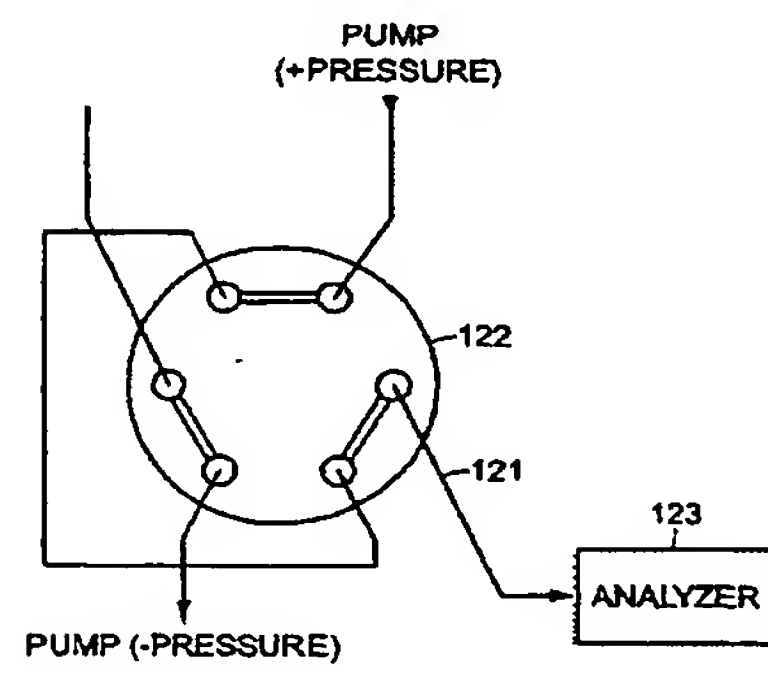


FIG. 11

WO 02087764

PCT/US02/11961

7/13

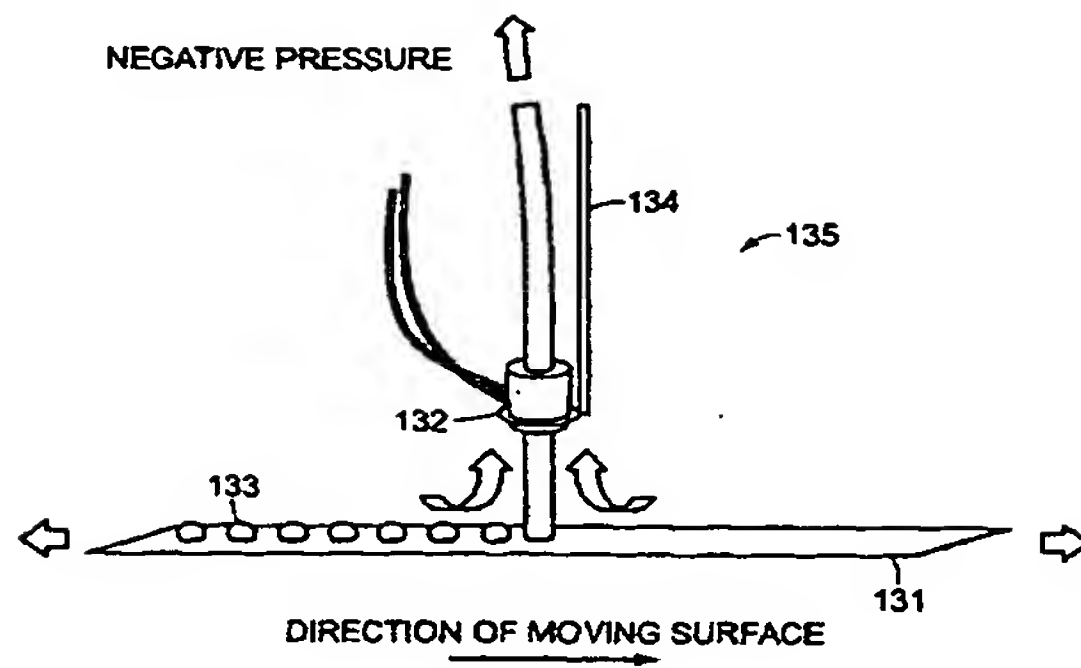


FIG. 12

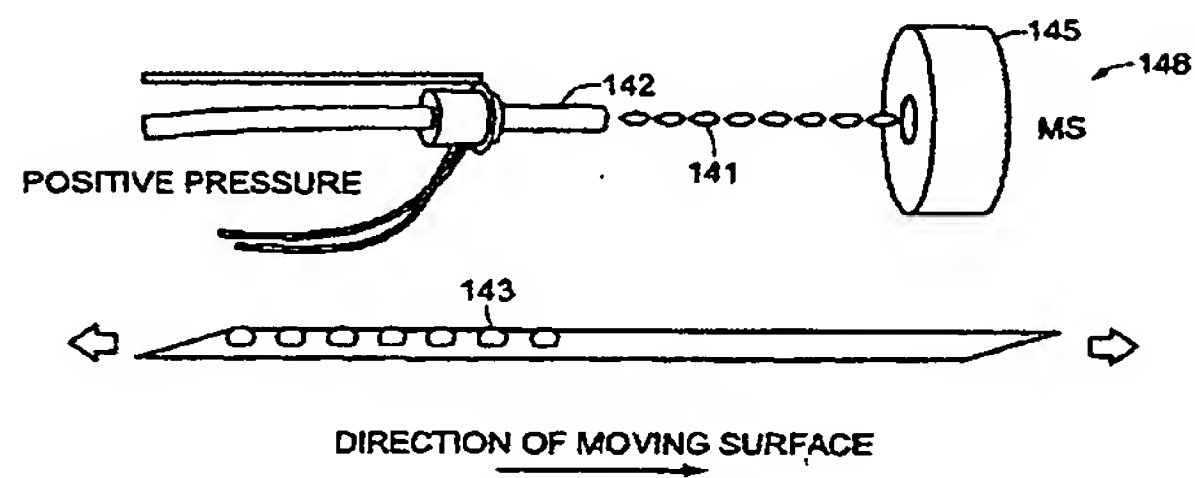
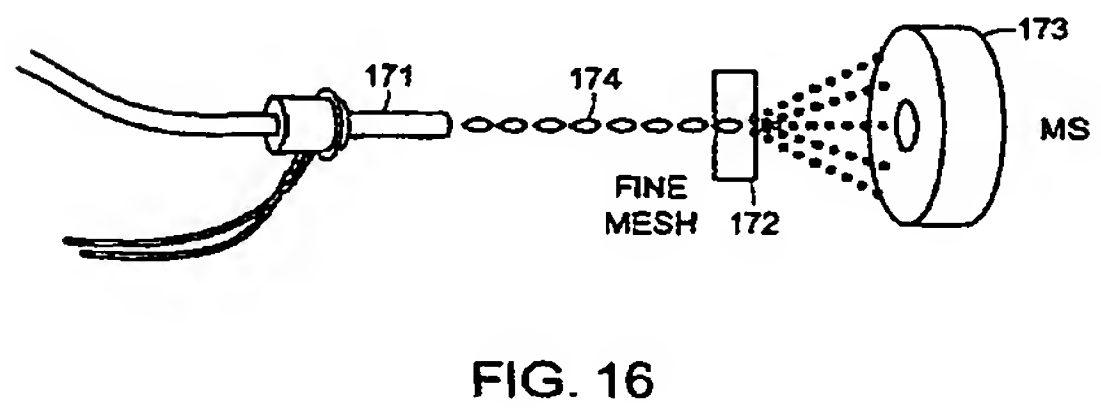
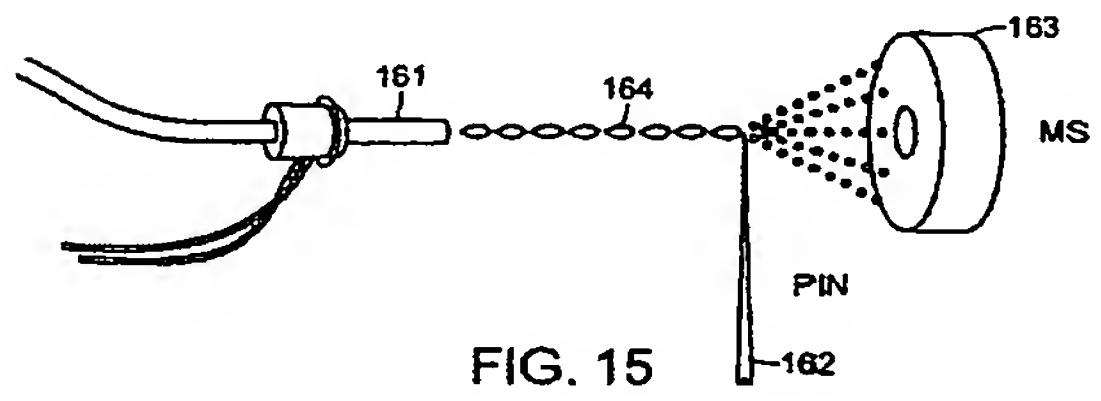
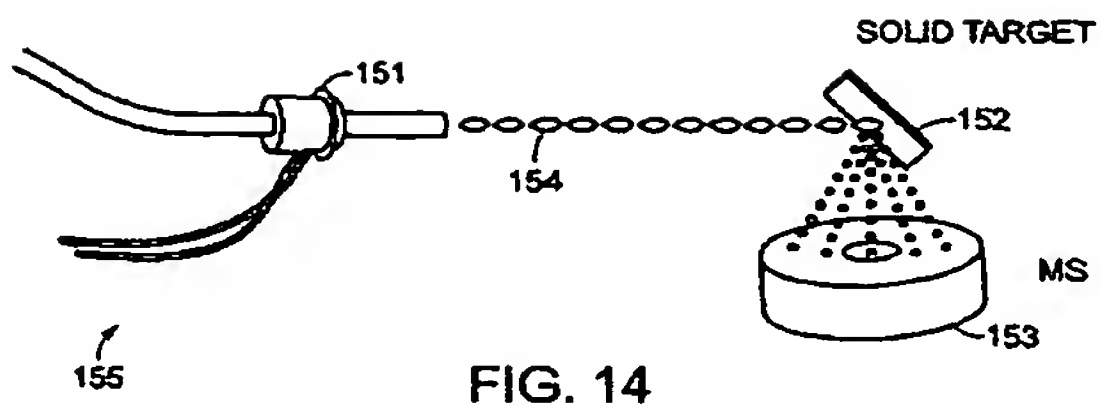


FIG. 13

WO 02/08776A

PCT/US02/11961

8/13



WO 02/087764

PCT/US02/11961

9/13

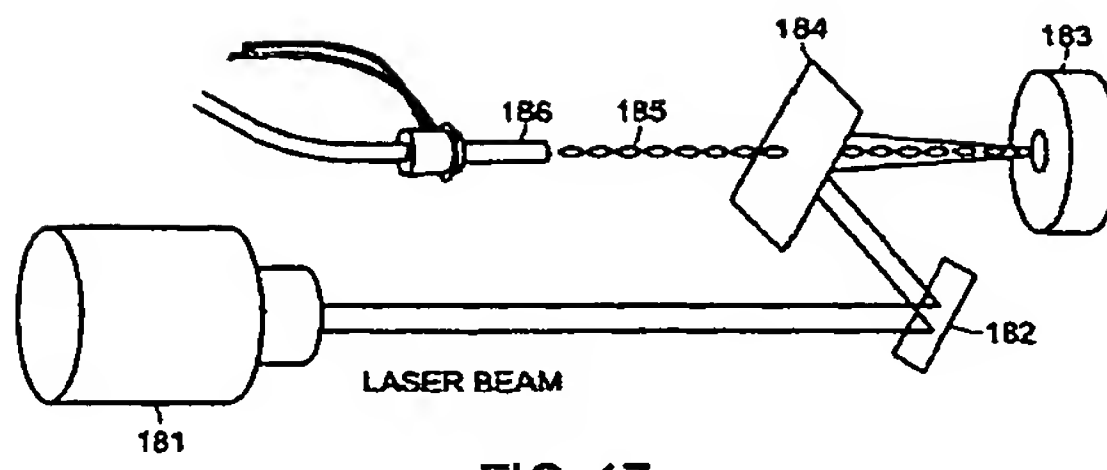


FIG. 17

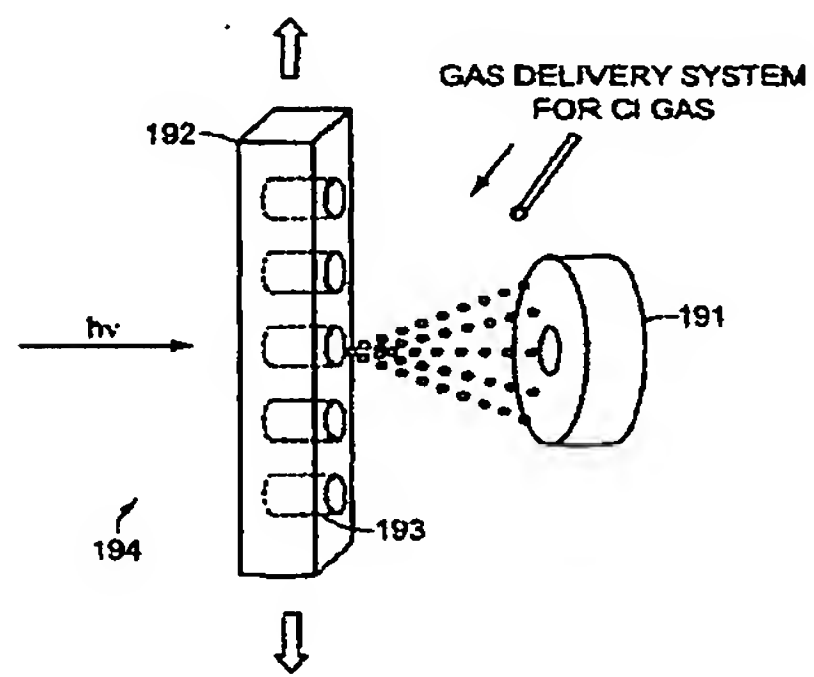


FIG. 18

WO 02/08774

PCT/US02/11961

10/13

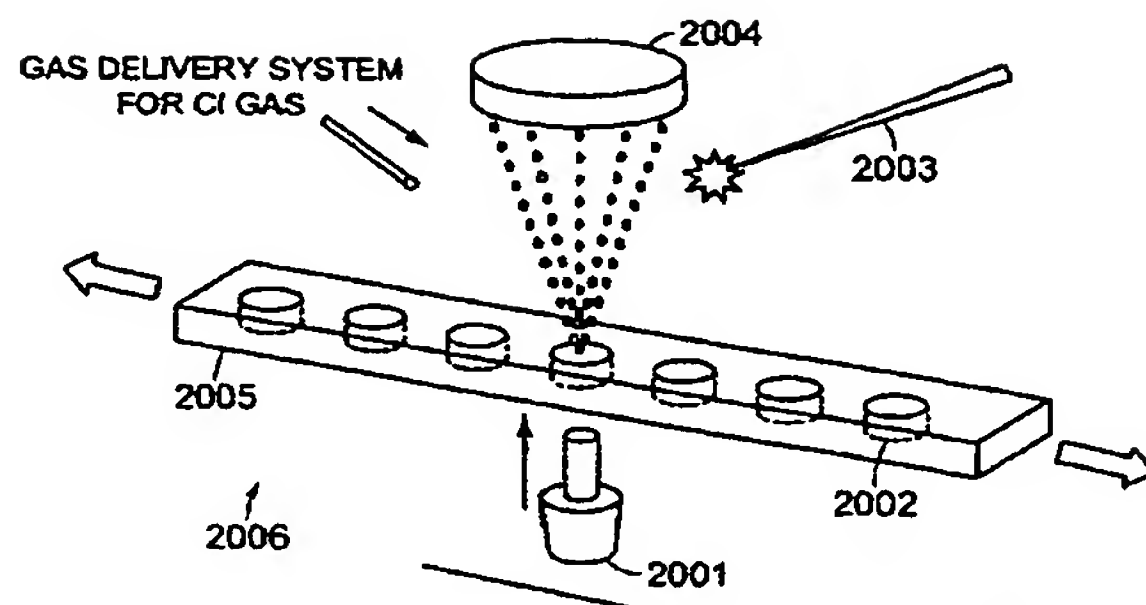


FIG. 19

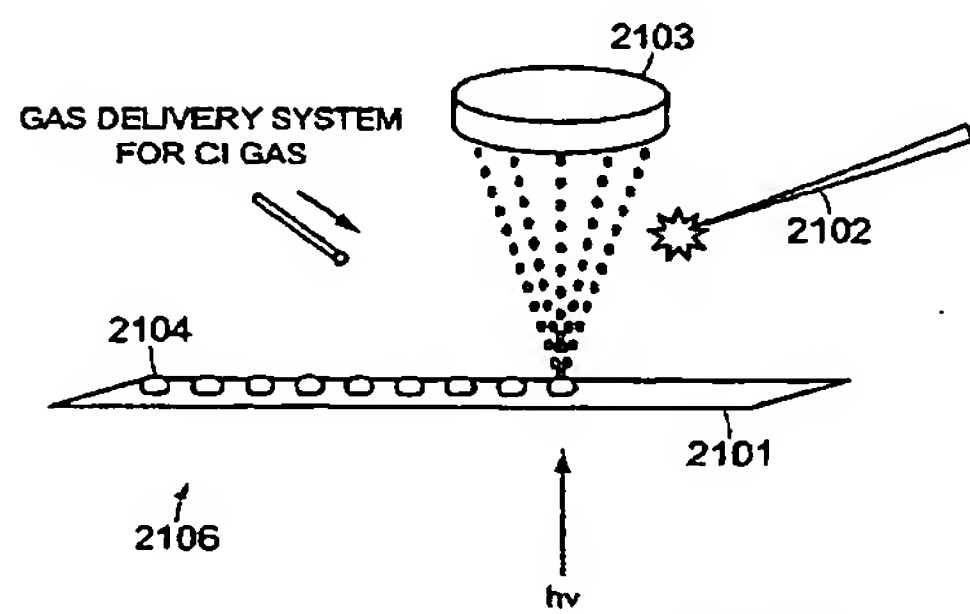


FIG. 20

WO 02/03776A

PCT/US02/11961

11/13

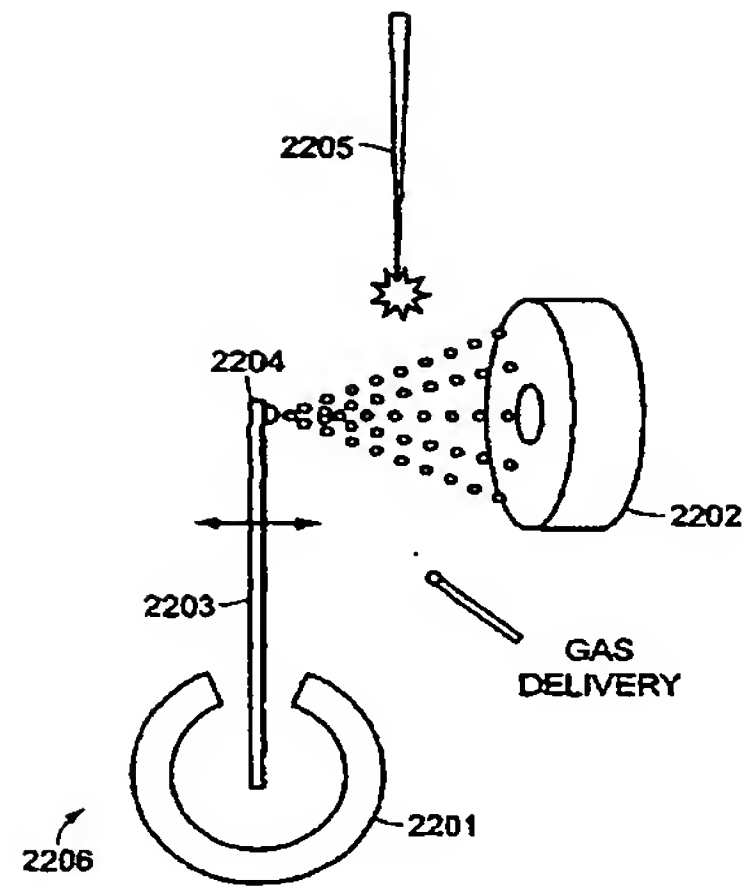


FIG. 21

WO 02/087764

PCT/US02/11961

12/13

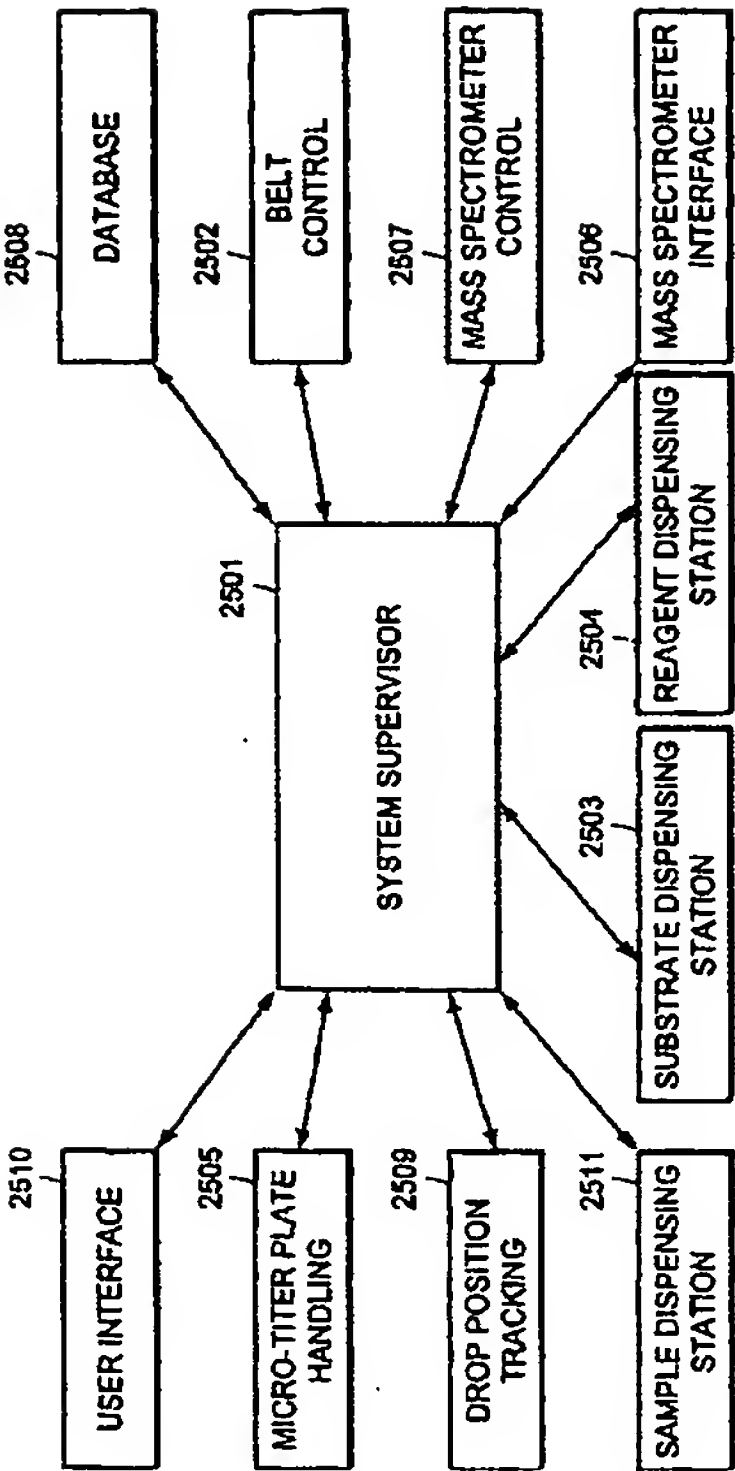


FIG. 22

WO 02/037764

PCT/US02/11961

13/13

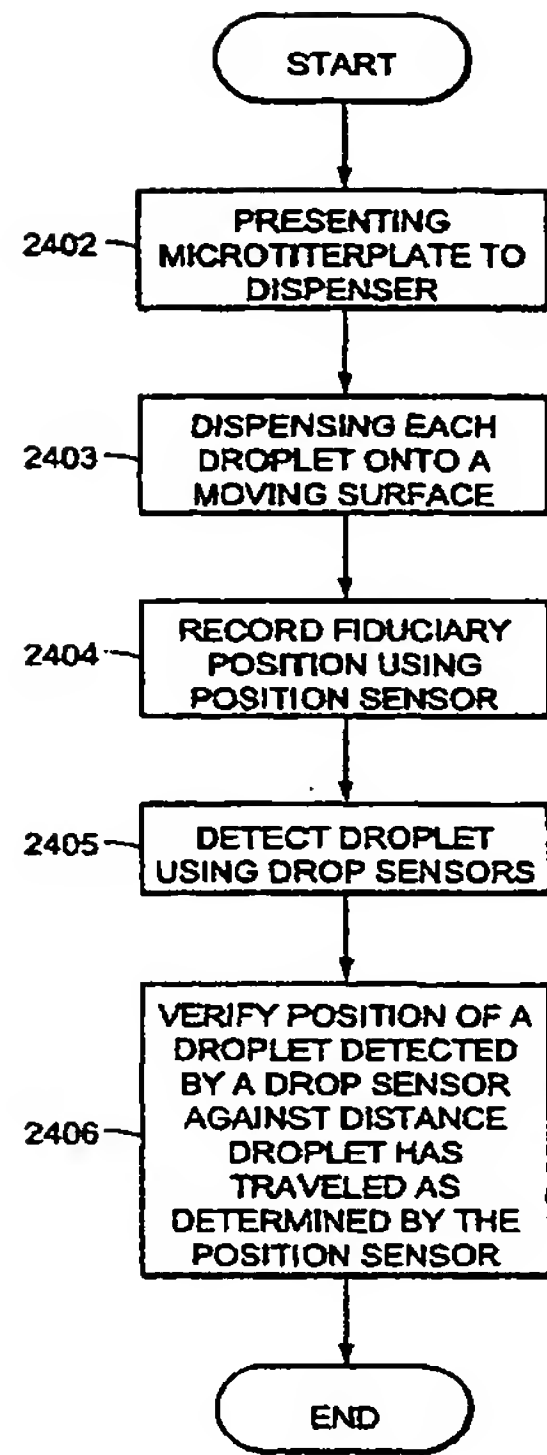


FIG. 23

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		IPC Class. & Application No. PCT/US 02/11961
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 B01L3/00 B01L3/02 B01J19/00 B01F13/00		
According to International Patent Classification (IPC) and to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Maximum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 B01L B01J B01F G01N		
Documentation searched other than electronic documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Criteria of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 11373 A (HUNTER IAN W) 11 March 1999 (1999-03-11)	1-10, 13, 15, 22, 27, 44, 129, 130
Y	the whole document	64-69, 71, 72, 91-93, 107
A	— — — — — — — — — —	25, 26, 28-40
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "C" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may have priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified) "O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search:		Date of mailing of the international search report:
8 August 2002		16/08/2002
Name and mailing address of the ISA: European Patent Office, P.O. 5076 Patentamt 2 M, - 72201 MY (Germany) Tel. (+43-1) 59 050-4040, Telex 5571 epc at Fax (+43-1) 59 050-2010		Authorized officer Martí, P

Form PCT/US 2002 (Form 2002) (Rev. 10/01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Input / Application No. PCT/US 02/11961
C. (continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
X	US 5 508 200 A (THAYER PHILLIP ET AL) 16 April 1996 (1996-04-16)	9-13, 15, 16, 22-24, 27-29, 44, 47, 52, 54, 57-60, 62, 76-82, 84-90, 94, 105, 106, 108, 109, 111-113
Y	the whole document	30-40, 91-93, 95-104, 107, 41-43, 48-51, 63, 74, 114-128
A		
X	WO 00 63705 A (PERKIN ELMER CORP) 26 October 2000 (2000-10-26) page 3, line 2 - page 8, line 23 page 12, line 30 - page 13, line 8 page 16, line 8 - line 34 page 21, line 17 - line 30; figure 1	9-15, 27, 76-79
X	EP 0 983 788 A (DADE BEHRING MARBURG GMBH) 8 March 2000 (2000-03-08)	9-11
Y	paragraph '0018' - paragraph '0024' paragraph '0040' paragraph '0042'; figures 1, 2	45, 46, 64-69, 71, 72
E	FR 2 820 058 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 2 August 2002 (2002-08-02) page 6, line 8 - page 10, line 5 page 10, line 28 - page 12, line 6; figure 4	9-12, 24, 25
Y	US 5 191 212 A (FALK HEINZ ET AL) 2 March 1993 (1993-03-02) column 2, line 51 - column 3, line 6 column 3, line 26 - line 63 -/-	35-40, 45, 46, 96-104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Patent Application No. PCT/US 02/11961
C. (Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RIFSEN W M A: "Advances in instrumentation in liquid chromatography-mass spectrometry and related liquid-introduction techniques" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 794, no. 1-2, 23 January 1998 (1998-01-23), pages 407-435, XPO04115410 ISSN: 0021-9673	30-34, 95
A	page 422 -page 424 page 431	72, 73

Form PCT/ISAR/10 (publication of search report) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/US 02/11961

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911373	A	11-03-1999	CA 2302271 A1 11-03-1999
		EP 1007212 A2 14-06-2000	
		US 6309600 B1 30-10-2001	
		WO 9911373 A2 11-03-1999	
		US 2002001544 A1 03-01-2002	
US 5508200	A	16-04-1996	NONE
WO 0063705	A	26-10-2000	US 6245297 B1 12-06-2001
		AU 4230700 A 02-11-2000	
		EP 1159622 A1 05-12-2001	
		WO 0063705 A1 26-10-2000	
		US 2002041829 A1 11-04-2002	
		US 2001018216 A1 30-08-2001	
EP 0983788	A	08-03-2000	EP 0983788 A2 03-03-2000
		AT 195266 T 15-08-2000	
		CA 2192936 A1 21-12-1995	
		DE 69518321 D1 14-09-2000	
		DE 69518321 T2 25-01-2001	
		DK 764046 T3 18-12-2000	
		EP 0764046 A1 26-03-1997	
		ES 2152569 T3 01-12-2000	
		GR 3034715 T3 31-01-2001	
		JP 9510656 T 28-10-1997	
		PT 764046 T 29-12-2000	
		WO 9534374 A2 21-12-1995	
		US 6284546 B1 04-09-2001	
FR 2820058	A	02-08-2002	FR 2820058 A1 02-08-2002
US 5191212	A	02-03-1993	DE 4022061 A1 16-01-1992
		AT 137061 T 15-05-1996	
		DE 59010293 D1 23-05-1996	
		EP 0465720 A2 15-01-1992	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 21/65	G 0 1 N 21/77	B
G 0 1 N 21/77	G 0 1 N 21/78	C
G 0 1 N 21/78	G 0 1 N 27/62	F
G 0 1 N 27/62	G 0 1 N 1/28	Z
G 0 1 N 35/10	G 0 1 N 35/06	A

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GN,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,ME,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100118647

弁理士 赤松 利昭

(72)発明者 ヘス、ロバート

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02474、アーリントン、ゴーレム・ストリート 6

(72)発明者 ブレナン、コリン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01945-2413、マープルヘッド、ジャージー・ストリート 19

(72)発明者 リントン、ジョン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01773、リンカーン、オークデイル・レーン 9

(72)発明者 オズバル、カン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02138、ケンブリッジ、ナンバー11、エレリー・ストリート 12-16

(72)発明者 グリーン、ドナルド

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 02472、ウォータータウン、マウント・オウバーン・ストリート 235

(72)発明者 ハンター、イアン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 01773、リンカーン、オークデイル・レーン 6

F ターム (参考) 2G043 CA03 DA01 DA02 DA05 EA01 EA03 EA13 GA07 GB07 GB09

GB19 KA08 KA09

2G052 AD26 AD46 CA03 CA04 CA07 CA11 DA06 EA03 ED01 FB03

FD01 FD07 GA11 GA24 HA12

2G054 AA02 BB02 BB10 BB20 CE02 EA04

2G058 BA07 BB26 CF16 EA11 EA14 ED16 FA07 GA01

2G059 BB04 DD03 DD04 DD12 DD15 DD16 EE01 EE03 EE07 FF11

FF12 HH03 PP01

4G057 AB37 AB38

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.